

Uso de ativos lipolíticos na prática clínica e possíveis intercorrências

Use of lipolytic agents in clinical practice and possible complications

Amanda Fregonesi Benedet Gimenez^a, Roberto Melo Santos^b

a: Graduanda do Curso de Biomedicina Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU, Brasil

b: Biomédico, Docente do Curso de Biomedicina da Instituição de Ensino Superior Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

RESUMO

O tecido adiposo subcutâneo é crucial não apenas para a saúde, mas também para a estética e o bem-estar emocional. Formado por adipócitos, que podem aumentar em tamanho (hipertrofia) ou número (hiperplasia), seu acúmulo excessivo pode levar à hipóxia e inflamação crônica, bem como, à formação de gordura visceral e celulite. Tratamentos estéticos visam ativar a lipólise, utilizando princípios bioquímicos como lipolíticos, termogênicos e vasodilatadores, aplicada via intradermoterapia. O presente trabalho tem como objetivo elencar os principais causadores da necrose tecidual, indicando os mecanismos de aplicação de lipolíticos que ocasionam morte celular. Para a revisão sistemática sobre o tema, os artigos foram selecionados nos idiomas inglês e português, cujos conteúdos estivessem disponibilizados em sua integralidade e publicados nos últimos 10 anos extraídos dos sites, Google Acadêmico, Scielo, Lilacs e PubMed. Conclui-se que os agentes lipolíticos que desencadeiam morte celular como ácido desoxicólico e fosfatidilcolina, têm riscos, incluindo necrose tecidual, se mal administrados.

Descritores: gordura localizada, desoxicolato de sódio, intradermoterapia, fosfatidilcolina

ABSTRACT

Subcutaneous adipose tissue is crucial not only for health, but also for aesthetics and emotional well-being. Composed of adipocytes, which can increase in size (hypertrophy) or number (hyperplasia), their excessive accumulation can lead to hypoxia, chronic inflammation, and the formation of visceral fat and cellulite. Aesthetic treatments aim to activate lipolysis, using biochemical principles such as lipolytics, thermogenics and vasodilators, applied via intradermal therapy. This study aims to list the main causes of tissue necrosis, indicating the mechanisms of application of lipolytics that cause cell death. For the systematic review on the subject, articles were selected in English and Portuguese, whose content was available in its entirety and published in the last 10 years extracted from the websites, Google Scholar, Scielo, Lilacs and PubMed. Lipolytic agents that trigger cell death, such as deoxycholic acid and phosphatidylcholine, have risks, including tissue necrosis, if poorly administered.

Descriptors: localized fat, sodium deoxycholate, intradermotherapy, phosphatidylcholine

INTRODUÇÃO

Entender os mecanismos de ação dos agentes lipolíticos para perda de gordura é fundamental para capacitar a utilização correta dos procedimentos, além de oferecer uma avaliação sobre os riscos e benefícios envolvidos. A intradermoterapia para gordura localizada é um procedimento muito procurado, dada sua associação intrínseca às demandas estéticas e à promessa de ser minimamente invasiva¹. No entanto, sem uma abordagem padronizada e o uso adequado dos agentes lipolíticos de ação detergente, não se pode descartar a possibilidade de ocorrência de graves casos de necrose tecidual, seguidos pela falta de manejo para identificar e agir em intercorrências de grau leve². Ao compreender os mecanismos pelos quais os agentes lipolíticos atuam no organismo, os profissionais de saúde podem escolher os tratamentos mais apropriados para cada paciente, considerando suas características individuais e minimizando os riscos associados. Além disso, uma compreensão aprofundada desses mecanismos permite uma análise mais precisa dos possíveis efeitos colaterais e complicações, auxiliando na elaboração de estratégias preventivas e planos de manejo eficazes³.

OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo abordar os mecanismos de aplicação de ativos lipolíticos elencando os principais causadores da morte celular e necrose tecidual.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da bibliografia consistente em artigos científicos nos seguintes bancos de dados: Google Acadêmico, Scielo, Lilacs e PubMed. Foram estudados artigos nos idiomas português e inglês, cujo conteúdo estivessem disponibilizados em sua integralidade e publicados nos últimos 10 anos. Para busca de materiais utilizou-se os descritores, gordura localizada, intradermoterapia, desoxicolato de sódio, ativos lipolíticos, e intercorrências na prática clínica. Os critérios de inclusão abrangeram artigos científicos completos, publicados em português, entre os anos de 2014 e 2024. Foram excluídos da pesquisa artigos que não disponibilizavam o texto completo sem pagamento, resumos e estudos que não abordaram os descritores especificados ou que foram publicados antes de 2014. Os dados coletados foram tabulados para sintetizar o conhecimento e as evidências científicas obtidas. Os resultados foram confrontados com as informações encontradas na literatura para identificar tendências e lacunas no conhecimento sobre o uso de ativos lipolíticos na prática clínica e possíveis intercorrências.

DESENVOLVIMENTO

O tecido formado por células de gordura é conhecido como adiposo e a disposição de maior relevância desse tecido é no nível subcutâneo, sendo que o enfoque do presente estudo se motiva pois, além das disfunções ligadas à saúde não se pode descartar sua importância estética e influência sobre o emocional e psicológico de homens e mulheres que buscam procedimentos para emagrecer e perder gordura localizada⁴. Formado pelos adipócitos, células armazenadoras de gordura, apresentam capacidades hipertróficas, podendo expandir-se em até 20 vezes o seu tamanho, e hiperplásicas, incorporando novas células adipócitas. Por consequência, ao acumular-se em porcentagem elevadas no organismo, o tecido começará a sofrer hipóxia (falta de oxigenação) então será desenvolvido uma inflamação crônica sistêmica, somado a migração de células adipócitas para entre os órgãos, chamada de gordura visceral⁵, além da progressão de Fibroedema Geloide (FEG), disfunção estética conhecida também como celulite⁶.

A administração complexa do mecanismo do adipócito é feita pelo sistema nervoso autônomo. Sendo que o armazenamento do triglicerídeo (TAG) no interior do adipócito, lipogênese, é dirigido pelo sistema nervoso parassimpático de forma simplificada: fazendo a síntese de ácido graxo em triglicerídeo para que seja armazenado. Já o mecanismo de “esvaziamento”, lipólise, é de responsabilidade do sistema nervoso simpático, sendo que entre as diversas reações destaca-se a atuação dos receptores beta-adrenérgico relacionado ao hormônio LHS resultando na hidrólise de triglicerídeos em ácido graxo livre e glicerol, posteriormente, transformado em adenosina trifosfato (ATP) pela ativação da enzima adenilciclase da mitocôndria^{4,7,8}. Os hormônios tireoidianos aumentam a expressão de receptores beta adrenérgicos, consequentemente, aumentando a sensibilidade para catecolaminas (agentes lipolíticos). Esses receptores, a partir da expressão de proteínas, ativam a adenosina monofosfato cíclica (AMPc) que por sua vez ativa a proteína quinase A aumentando a catalização por enzimas, sendo uma delas a lipase hormônio sensível (LHS), e essa hidrolisa os triglicerídeos estocados no adipócito⁹. O catecol O-metiltransferase é uma enzima que atua na metabolização das catecolaminas, citando como exemplo, a metabolização da noradrenalina inibindo a lipólise¹⁰.

Os tratamentos estéticos para o emagrecimento das regiões lipedêmicas e celulíticas funcionam auxiliando na ativação lipolítica do tecido, e para esse processo são utilizados princípios bioquímicos, sendo eles: lipolíticos, termogênicos e vasodilatadores. Uma das ações das substâncias lipolíticas é causada através da inibição da fosfodiesterase que está relacionada com o aumento da AMPc promovendo a hidrólise dos triglicerídeos. Seus representantes mais utilizados são: fosfatidilcolina, desoxicolato de sódio e cafeína, utilizados

em mesclas no procedimento estético de intradermoterapia, aplicação minimamente invasiva de injeções subcutâneas ou intramusculares⁴.

A cafeína é uma metilxantina, sendo rapidamente absorvida pelo organismo, seus efeitos começam no sistema nervoso central alterando desempenhos mental e físico¹¹. Sua estrutura é semelhante ao da adenosina (regulador homeostático e neuromodulador relacionado a serotonina, acetilcolina, norepinefrina e glutamato), por esse motivo, a molécula liga-se aos receptores de adenosina aumentando as concentrações desses neurotransmissores, consequentemente melhorando a performance, humor e foco¹². A cafeína aumenta a lipólise, atuando como inibidor de fosfodiesterase e impedindo que ele metabolize o monofosfato de adenosina cíclica (AMPc) em monofosfato de adenosina (AMP) e aumenta também a sensação de saciedade no fígado¹³.

Há também uma classe de ativos lipolíticos com características similares aos detergentes, em que sua ação acomete a membrana celular do adipócito causando uma ruptura irreversível, seguida de um processo inflamatório que fagocitará os lipídeos. Esses agentes são o ácido desoxicólico (ou desoxicolato de sódio, derivado do ácido cólico, é um sal biliar secundário) e a fosfatidilcolina (fosfolipídio derivado da lecitina)^{4,14}. Por causa de suas propriedades agressivas, a utilização advém com riscos relacionados ao manejo indevido e/ou falta de capacitação para gerenciar intercorrências mais leves, evitando sua progressão e necrose tecidual. Eventos graves de intercorrências, como as citadas, podem espalhar-se para outras regiões¹⁵.

As duas principais formas de morte celular são: a necrose, por lise da membrana celular seguido de uma cascata inflamatória, e a apoptose, indução da lipólise por meio da expressão de marcadores imuno-histoquímicos com inflamação mínima. Essa identificação é feita através de ensaios de MTT (testar viabilidade celular), coloração direta, marcadores de inflamação e histologia. Ao observar a literatura, *segundo Muskat et. al.*, conclui-se que o desoxicolato de sódio induz necrose fibrótica, que contribui para a retração da pele, com extravasamento para pequenos vasos sanguíneos apresentando menos seletividade, enquanto a fosfatidilcolina apresenta biomarcadores positivos para apoptose por causa da liberação de *TNF-alfa* como demonstrado na figura 1^{15,16}.

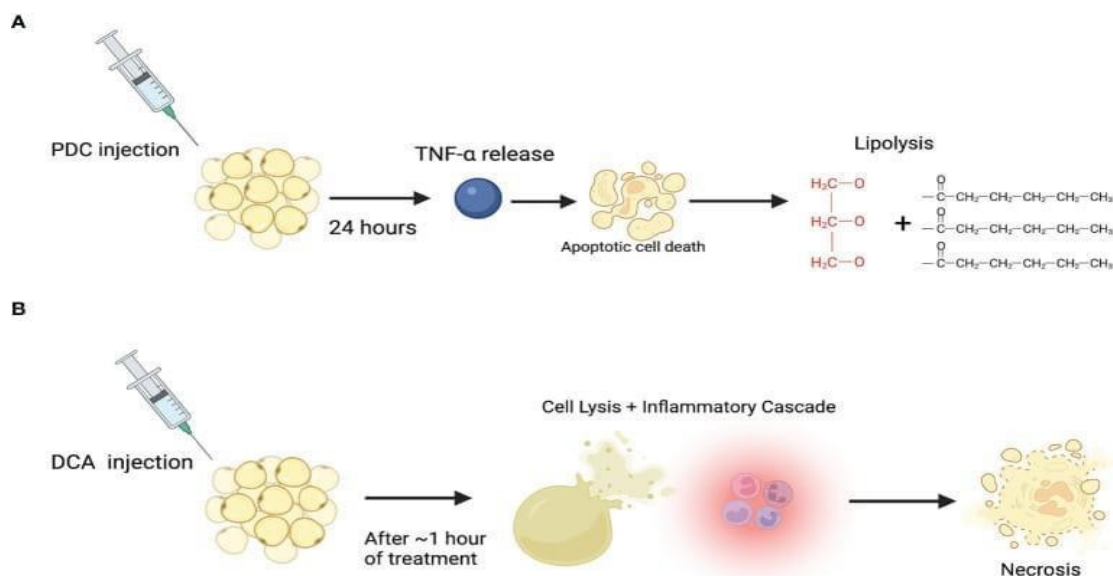


Figura 1. Mecanismo da Fosfatidilcolina e do Desoxicolato de sódio.

Legenda: (A) Injeção de fosfatidilcolina que induz apoptose. (B) Injeção de desoxicolato de sódio que imediatamente induz morte celular.

Fonte: Muskat A, et al., (2022).¹⁶

A apoptose ocorre por meio da ativação de sinalizadores de morte celular, desencadeando uma cascata de reações químicas, metabolizando o adipócito em fragmentos de corpos apoptóticos que serão em seguida fagocitados¹⁸. Essa reação é controlada e mantém o funcionamento adequado da homeostase celular. Já a necrose é a desnaturação do adipócito por meio da lise de sua membrana celular, essa ação é reconhecida pelo organismo como uma lesão, portanto, o corpo produzirá uma reação inflamatória produzindo mais toxicidade e pouca seletividade, pela morte celular não ocorrer por via apoptótica¹⁹.

CONCLUSÃO

Devido a intrínseca associação entre autoestima e o padrão de aparência exposto na mídia e nas redes sociais, a procura por procedimentos estéticos menos invasivos para o emagrecimento está em ascensão. A intradermoterapia é uma das opções para essa finalidade e dentre os ativos disponíveis temos a cafeína, que aumenta a lipólise dos adipócitos através da ativação da cascata histoquímica do organismo, sendo um procedimento seguro se respeitadas suas contraindicações. Entretanto, outros ativos como a fosfatidilcolina e o desoxicolato de sódio atuam na morte celular do adipócito, exigindo uma

expertise mais aprofundada e um protocolo melhor definido para sua utilização pois a intercorrência desses dois ativos pode levar à necrose de tecidos adjacentes com graves consequências, principalmente o desoxicolato de sódio, que apresentam baixa seletividade por agir diretamente na membrana da célula adipócita.

REFERÊNCIA

1. Carter A, Forrest JI, Kaida A. Association Between Internet Use and Body Dissatisfaction Among Young Females: Cross-Sectional Analysis of the Canadian Community Health Survey. *J Med Internet Res*. 2017;19(2): e 39. Publicado em 2017 Feb 9. doi: 10.2196/jmir.5636. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5324010/>
2. Ono S, Hyakusoku H. Complications After Self-Injection of Hyaluronic Acid and Phosphatidylcholine for Aesthetic Purposes. *Aesthetic Surgery Journal*. 2010 May 1;30(3):442–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1090820X10374088>.
3. Shridharani, SM, Kennedy ML. Management of Serious Adverse Events Following Deoxycholic Acid Injection for Submental and Jowl Fat Reduction: A Systematic Review and Management Recommendations. *Aesthetic Surgery Journal Open Forum*. 2024 Jan 1;6. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/asjof/ojae061>.
4. Severo V, Viera E. INTRADERMOTERAPIA NO TRATAMENTO DE GORDURA LOCALIZADA. *REVISTA SAÚDE INTEGRADA [Internet]*. 2018;(11):27–39. Disponível em: <https://maiscursoslivres.com.br/cursos/introduo-em-lipo-enzimtica-apostila02.pdf>
5. Marcela RJ. Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2012 Mar;23(2):136–44.. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864012702900>
6. Silva KAD da, Cunha MVL da, Ferreira L de LP, Leroy PLA, Rocha Sobrinho HM. A ação de ativos lipolíticos no tratamento da lipodistrofia ginoide e da adiposidade localizada: uma revisão da literatura. *REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS*. 2021 Jul 5;7(18). DOI: <https://doi.org/10.36414/rbmc.v7i18.94>
7. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [Internet]*. 2006 Abril [citado 23° de maio. 2024];50(2):216–29. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abem/v50n2/29305.pdf> HYPERLINK "https://www.scielo.br/pdf/abem/v50n2/29305.pdf".
8. Silva MC da, Delfino MM. Efeitos de cosméticos a base de cafeína na lipólise: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde/Electronic Journal Collection Health, [Internet]* 2018 [citado 23° maio 2024] ; Esp.(11):S1299–303. Disponível em: <https://web.archive.org/web/20220421010013id>
9. Mariana. Efeitos dos hormônios tireoidianos sobre a regulação da expressão de proteínas envolvidas com a lipólise no tecido adiposo branco subcutâneo e visceral. 2015 Aug 21; doi:10.11606/D.42.2015.tde-07122015-182041. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42137/tde-07122015-182041/pt-br.php>
10. Aline Santos Sampaio. Catecol O-metiltransferase e o transtorno obsessivo-compulsivo: revisão sistemática com meta-análise. 2012 Sep 5; doi:10.11606/T.5.2012.tde-27112012-105200. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5142/tde-27112012-105200/pt-br.php>

11. Sirotkin A, Kolesarova A. The anti-obesity and health-promoting effects of tea and coffee. *Physiological Research*. 2021;70(2):161–8. Disponível em: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934674> HYPERLINK "https://doi.org/10.33549/physiolres.934674".
12. Harpaz E, Tamir S, Weinstein A, Weinstein Y. The effect of caffeine on energy balance. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2017;28(1): 1-10. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2016-0090>
13. Guest NS, VanDusseldorp TA, Nelson MT, Grgic J, Schoenfeld BJ, Jenkins NDM, et al. International Society of Sports Nutrition Position stand: Caffeine and Exercise Performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* [Internet]. 2021 Jan 2;18(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33388079/>
14. Savegnago WP. Eficácia e segurança da mesoterapia no tratamento da lipodistrofia localizada com foco no uso do desoxicolato de sódio e fosfatidilcolina [Internet]. 2019 ;[citado 2024 jun. 02] Disponível em : <https://bdta.abcd.usp.br/directbitstream/c96cbc76-21d3-4812-95db-3d384eab43fa/3055983.pdf>
15. Flexa PS, Sousa SA de, Silva NCS da. Eventos adversos e seu gerenciamento em pacientes com uso de ácido desoxicólico para tratamento da gordura submentoniana: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development* [Internet]. 2023 May 27;12(5):e26312541808–e26312541808. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/41808/33918>
16. Muskat A, Pirtle M, Kost Y, McLellan BN, Shinoda K. The Role of Fat Reducing Agents on Adipocyte Death and Adipose Tissue Inflammation. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2022 Mar 24;13. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8988282/>
17. Cunha M, Galdino Bandeira N. Cunha MS & Bandeira NG ISQUEMIA E REPERFUSÃO DE TECIDOS Ischemia and reperfusion of tissues. *Rev Soc Bras Cir Plást* [Internet]. 2007;22(3):170–5. Disponível em: <https://www.rbc.org.br/Content/imagebank/pdf/22-03-07.pdf>
18. Poletto É. Uso de injeções lipolíticas com desoxicolato de sódio em depósitos de gordura: contexto histórico e atual. *Fisioter Bras* [Internet]. 2017;f:349-l:355. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-905901>
19. Park W, Wei S, Kim BS, Kim B, Bae SJ, Young Chan Chae, et al. Diversity and complexity of cell death: a historical review. *Experimental & Molecular Medicine*. 2023 Aug 23;55(8):1573–94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37612413/>

CONTATO

Amanda Fregonesi Benedet Gimenez: fregonesi.amanda@gmail.com