

Uso dermatológico da fosfatidilcolina

Dermatologic use of phosphatidylcholine

Regina Tereza Malheiros David Assumpção, Carlos D'Aparecida Santos Machado Filho

Recebido: 15/3/2005

Aprovado: 1/12/2005

Resumo

A fosfatidilcolina de soja foi usada por via subcutânea para a redução de gordura localizada em clínicas dermatológicas e estéticas nos anos 2000. No final de 2002, a ocorrência de infecções secundárias e paniculites devido a seu uso indiscriminado levou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) a proibir seu uso em território nacional. Esta revisão traz conhecimentos científicos sobre a fosfatidilcolina e seu emprego na área da saúde. Em dermatologia, o uso subcutâneo tem sido realizado de forma empírica, não estando claro seu mecanismo de ação, uma vez que a publicação nessa área é restrita. Seus benefícios em medicina interna são bem conhecidos. Tentamos, então, fornecer uma visão geral sobre tal substância.

Unitermos

Fosfatidilcolina; dermatologia; medicina interna.

Abstract

Phosphatidylcholine has been used subcutaneously to reduce local fat in dermatology and aesthetic clinics since the year 2000. By the end of 2002, the occurrence of secondary infections due to its indiscriminate use led the authorities to forbid its use in all Brazilian territory. This revision brings scientific knowledge about phosphatidylcholine and its uses in health care. In dermatology, the subcutaneous use has been made empirically, so its mechanisms of action are not well known. Its benefits in internal medicine are, on the other hand, well known.

Keywords

Phosphatidylcholine; dermatology; internal medicine.

Introdução

A lecitina (também chamada fosfatidilcolina) e a colina são importantes nutrientes encontrados em vários alimentos e suplementos alimentares. Recentemente, esses nutrientes

têm sido o foco de pesquisas em nutrição, medicina e biologia celular, em especial a lecitina e a colina derivadas da soja. Esta revisão traz alguns conhecimentos científicos sobre a lecitina e a colina e destaca os assuntos de interesse na área da saúde.

Em dermatologia, a fosfatidilcolina tem sido usada por via subcutânea, de modo empírico, não estando claro seu mecanismo de ação, uma vez que existem poucos trabalhos científicos experimentais publicados nessa área. No final de 2002, o emprego da fosfatidilcolina da soja estava em evidência em clínicas dermatológicas, e até mesmo em clínicas estéticas. Seu uso por via subcutânea passou a ser divulgado até por revistas e jornais leigos, com a finalidade de redução da gordura subcutânea. Seu emprego de forma indiscriminada foi responsável por infecções secundárias e paniculites, fazendo com que a Agência Nacional da Vigilância Sanitária (Anvisa) proibisse seu uso em território nacional.

O objetivo do presente trabalho é realizar um levantamento bibliográfico a respeito dos usos sistêmicos e dermatológicos da fosfatidilcolina. Não pretendemos esgotar a literatura existente, mas dar uma contribuição inicial. Novos estudos são necessários, principalmente na área experimental, para elucidar seu mecanismo de ação, complicações e resultados.

Histórico

A colina foi reconhecida como presente em tecidos de mamíferos em 1862. Sua importância como nutriente essencial foi primeiramente demonstrada em um estudo sobre a insulina em 1930¹. Cachorros pancreatectomizados mantidos em terapia com insulina desenvolviam fígado gorduroso e morriam. A administração de pâncreas cru preveniu o desenvolvimento de fígado gorduroso devido ao seu conteúdo de colina na forma de lecitina. Como resultado, a colina e outras substâncias que preveniam o fígado gorduroso foram chamadas lipotrópicas. Outras pesquisas demonstraram que a colina é um nutriente essencial em muitas espécies animais, inclusive nos primatas. A deficiência de colina provoca anormalidades da função hepática, infertilidade, alterações no crescimento, anormalidades ósseas, diminuição da hematopoiese e hipertensão. A partir de 1970,

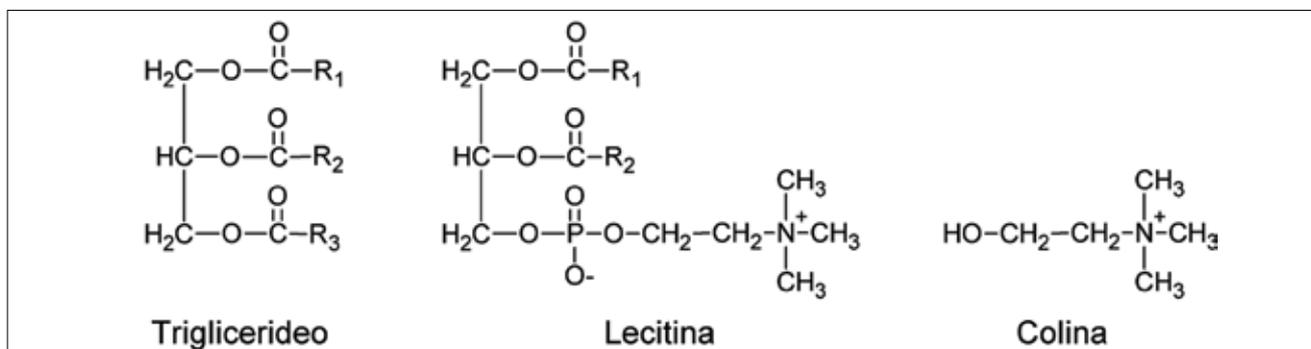


Figura 1
Estruturas moleculares de triglicérides, lecitina e colina

alguns pesquisadores sugeriram que a colina era benéfica para as doenças cardíacas. Nos anos de 1980, sugeriram que a lecitina tinha importante papel no tratamento da perda de memória, desordens neurológicas, doenças cardíacas e doenças da vesícula biliar. Apesar de as pesquisas sugerirem tais benefícios, pouco se sabia do seu papel na nutrição e saúde. Hoje, como resultado da pesquisa em biologia celular, neurociência e nutrição, estamos entendendo melhor o papel da lecitina e da colina na saúde e na doença^{2,3}.

Nos alimentos, a colina ocorre principalmente na forma de lecitina, mas também pode estar na forma livre ou como componente de outros fosfolípides, como a esfingomielina. Quimicamente, a colina é a hidroxetil-trimetil-hidróxido de amônio⁴ (Figura 1). A lecitina, também chamada de fosfatidilcolina, contém cerca de 13% de colina em sua composição. É um membro da família dos fosfolípides, com estrutura similar a dos triglicérides. Nela, os ácidos graxos esterificados na posição sn-3 do glicerol são substituídos por uma colina ligada a um éster-fosfato. A lecitina é também um anfótero e tem uma carga positiva no átomo de nitrogênio da colina e uma carga negativa no átomo de oxigênio do grupo fosfato. A porção polar da colina e a não-polar da lecitina fazem um agente emulsificante efetivo e útil no sistema de distribuição de outras substâncias.

Funções fisiológicas da fosfatidilcolina

Dentre as inúmeras funções da fosfatidilcolina, destacamos suas ações no metabolismo hepático e no sistema cardiovascular.

Função hepática

Numerosos estudos em animais demonstraram que uma dieta deficiente em colina promove a carcinogênese hepática⁵⁻⁷. A doença começa com o acúmulo de lípidos hepáticos, porque a lecitina é necessária para a síntese de proteínas de muito baixa densidade (VLDL), a mais importante via de saída dos triglicérides hepáticos. De fato, o fígado gorduroso é um dos sinais clássicos da deficiência de colina em animais. Essa condição também pode resultar da terapia com metotrexato e é revertida pela suplementação de colina³.

Na deficiência contínua de colina, o fígado gorduroso é seguido por necrose celular e fibrose tissular e progride para cirrose e carcinoma. A deficiência de colina pode resultar em câncer hepático, mesmo na ausência de exposição a agentes carcinógenos. Numerosos mecanismos têm sido propostos para explicar o efeito carcinogênico da deficiência de colina, incluindo o aumento da morte celular, seguido por aumento da proliferação celular e regeneração, diminuição da metilação do DNA e reparação, aumento da peroxidação lipídica, danos provocados pelos radicais livres e formação de quantidades excessivas de diacilglicerol, provenientes da quebra da lecitina, para suprir a colina que está sendo gasta, o que superestimula a proteína C quinase^{7,8}.

Lecitina e colina são essenciais para a função hepática também em humanos. Adultos saudáveis que receberam uma dieta semi-sintética desprovida de colina, por poucas semanas, desenvolveram níveis baixos de colina plasmática e níveis plasmáticos altos de alanina amino transferase (ALT), sinal precoce de disfunção hepática. Pessoas que receberam nutrição parenteral total desenvolveram infiltração gordurosa do fígado e dano hepatocelular. A administração de suplementos de colina na forma de lecitina tem revertido o fígado gorduroso nesses pacientes¹².

Pesquisas de Lieber e colaboradores^{10,12} sugerem que a lecitina pode proteger o fígado contra os efeitos do álcool. Em dois estudos, babuínos foram submetidos à dieta com álcool. Um grupo recebeu lecitina adicional e outro não, por 8 anos. Cerca de 80% daqueles que não receberam lecitina suplementar desenvolveram fibrose hepática ou cirrose, caracterizadas por acúmulo de colágeno, fibrose e cicatriz. Entretanto, nenhum animal que recebeu lecitina desenvolveu fibrose ou cirrose. Estudos *in vitro* demonstraram que a lecitina aumenta a atividade da collagenase hepática, o que sugere que ela previne a fibrose e a cirrose induzidas pelo álcool, promovendo a quebra do colágeno.

Função cardíaca, risco de doença cardiovascular e propriedades antiaterogênicas

A colina e a lecitina desempenham numerosos papéis na função cardíaca e diminuem o risco de doença vascular cardíaca.

A colina participa do metabolismo da homocisteína, aminoácido que contém enxofre e aumenta o risco de doença cardiovascular quando aumentado. Existem evidências de que a lecitina pode reduzir parcialmente os níveis de homocisteína em humanos. A lecitina pode diminuir os níveis de colesterol plasmático e é um componente-chave de várias lipoproteínas circulantes que transportam gordura e colesterol. A colina é também um componente-chave do plasmalógeno, importante fosfolípide na membrana celular do músculo cardíaco. Estudos em grupos populacionais com níveis aumentados de homocisteína têm mostrado altos níveis de risco para ataques cardíacos, estreitamento de artérias e infarto do miocárdio. Os mecanismos dos efeitos aterogênicos da homocisteína não são conhecidos, mas podem resultar do aumento de agregados de proteínas de baixa densidade nos vasos sanguíneos, hiperplasia e fibrose das células musculares lisas e depósito de cálcio e materiais sulfatados⁹. A homocisteína é formada no corpo por um aminoácido essencial, a metionina, e seu metabolismo ocorre por três diferentes vias⁹:

- via vitamina B6. A homocisteína é metabolizada pela enzima cistatione B sintase, que é B6 dependente;
- ela pode ser convertida novamente para metionina através da via do ácido fólico pela enzima metilfolato homocisteína metiltransferase, o que requer vitamina B12;
- pela via da colina, que é ativa só no fígado humano, a homocisteína é convertida à metionina pela betaína homocisteína metiltransferase, que usa betaína, uma forma oxidada da colina.

Defeitos nas enzimas envolvidas, deficiência das vitaminas correspondentes e várias doenças ou terapia com drogas podem elevar os níveis de homocisteína. Betaína e ácido fólico têm tido sucesso em baixar os níveis de homocisteína, principalmente em combinação com doses terapêuticas de vitamina B6 ou ácido fólico.

Outros estudos sugerem que a lecitina pode também reduzir o risco de doença cardiovascular pela diminuição de gorduras poliinsaturadas, inibindo a absorção de colesterol, aumentando a excreção de colesterol e/ou ácidos biliares e favorecendo o perfil das lipoproteínas¹¹⁻¹³.

Finalmente, a colina é um componente do plasmalógeno, um fosfolípide encontrado em altos níveis no sarcolema, a membrana celular do músculo cardíaco. A seqüela da isquemia miocárdica aguda pode ser resultante da quebra do plasmalógeno durante um ataque isquêmico. A enzima fosfolipase A2 presente no sarcolema hidrolisa o plasmalógeno, produzindo ácidos graxos livres (geralmente araquidonato). A fosfolipase A2 do sarcolema é independente do cálcio e ativada pela ATP. Durante um ataque cardíaco, os níveis de ATP caem e depois sobem, ativando a fosfolipase A2 e aumentando os níveis de araquidonato, que pode alterar a permeabilidade da membrana e o transporte iônico, que precipitarão as contrações cardíacas anormais.

As propriedades antiaterogênicas de injeções repetidas de fosfatidilcolina de ovo em grandes vesículas unilamelares de

100 nm de diâmetro foram testadas num modelo experimental para aterosclerose. Dividiram-se 48 coelhos em dois grupos de dieta alimentar: o primeiro grupo recebeu dieta comum para coelhos, e o segundo grupo recebeu dieta enriquecida com colesterol, para induzir a formação de lesões de aterosclerose. Antes de iniciar a terapia com as injeções de fosfatidilcolina em grandes vesículas, os animais retornaram à dieta habitual. O protocolo de tratamento consistiu em injeções de dez ampolas de fosfatidilcolina na dose de 300 mg/kg de peso corpóreo, com intervalo entre as injeções de dez dias. Os controles receberam apenas injeção de solução salina. Essas injeções levaram a um aumento do transporte do colesterol, resultando numa redução significativa no envolvimento do tecido aórtico nos animais com aterosclerose (houve redução de cerca de 48% do colesterol tecidual, quando comparados ao grupo controle). Isso foi comprovado histologicamente. Esses resultados sugerem que repetidas injeções de fosfatidilcolina de grandes vesículas, juntamente com o HDL endógeno, podem ser uma terapia útil no tratamento da aterosclerose¹⁴.

Para testar os possíveis efeitos hipocolesterolêmicos e antiaterogênicos da administração transdérmica de fosfatidilcolina, Hsia e col. aplicaram uma solução de 33% de fosfatidilcolina, diluída em etanol e que continha 0,01% de hidroxitolueno como antioxidante, no dorso depilado de coelhos, com desenvolvimento de hipercolesterolemia espontânea, acima de 110 mg/dL, e severas lesões ateroscleróticas, especialmente no arco aórtico. Depois dessa aplicação tópica de fosfatidilcolina, a quantidade de colina com fosfolípidos no sangue foi monitorada, atingindo um platô em 24 h a 48 h. Houve significativa redução no colesterol sanguíneo e no LDL colesterol dos animais tratados, duas a três semanas após o tratamento. As lesões ateroscleróticas no arco aórtico foram reduzidas nesses animais. Os efeitos hipocolesterolêmicos e antiaterogênicos da fosfatidilcolina tópica podem ser resultado do aumento do efluxo do colesterol dos tecidos extra-hepáticos e da melhora do colesterol reverso¹⁵.

Uso farmacológico da fosfatidilcolina como lipossolubilizante

As substâncias lipossolubilizantes fazem parte dos fármacos com ação detergente usados na clínica com intenção antiaterosclerótica e são capazes de desprezar e dissolver os agregados lipoprotéicos presentes no plasma. É mérito de Eikermann ter extraído dos fosfatídeos da soja uma fração fosfatidilcolina particular, bem caracterizada no seu aspecto acílico, em que predominam os radicais poliinsaturados de cadeia longa, e ter tornado possível a produção de tais moléculas em composições definidas e padronizadas e a aplicação terapêutica das mesmas. Essas fosfatidilcolinas poliinsaturadas, quando administradas por via parenteral, podem corrigir qualitativa e quantitativamente o quadro lipoprotéico alterado nas afecções ateroscleróticas. Sua ação clarificante é similar a da heparina, sem interferir nos processos hemocoagulativos^{16,17}.

A fosfatidilcolina como lipossolubilizante foi utilizada com relativo sucesso no tratamento de embolia gordurosa.

Define-se como embolia gordurosa a síndrome caracterizada pelo acúmulo de lípidos nos tecidos por via hematogênica, que ocorre após graves traumas contusos, fraturas ósseas e intervenções cirúrgicas. A embolia gordurosa pode limitar-se a um órgão ou estender-se ao círculo sistêmico. Demonstrou-se que na embolia gordurosa há sempre uma fase venosa com participação pulmonar, que é o ponto de onde se origina e onde se manifesta.

Pacífico e Petrucci¹⁶ utilizaram a fosfatidilcolina poliinsaturada, que modifica as características físico-químicas do sangue, facilitando a eliminação da obstrução que o êmbolo gorduroso gera nos tecidos, danificando-os por isquemia. A dose empregada pelos autores foi de 1 a 1,25 g de fosfatidilcolina EV a cada 6 h, com bons resultados. Eles observaram que a injeção de pequena quantidade no tecido circundante (por descuido) provoca violenta ação flogística asséptica, que atinge o máximo em 48 h, e depois de 12 a 14 dias ocorre a restituição do tecido *ad integrum*. Essa ação se produz quando a fosfatidilcolina não protegida pelo colóide plasmático tem contato com os eletrólitos.

Outro autor, Di Lauro¹⁷, utilizou a fosfatidilcolina em pacientes com embolia gordurosa, em altas doses, com finalidade curativa (doses totais de 4 a 5 g ou doses de 0,75 a 1 g cada 4 h), sem observar nenhuma toxicidade.

Segundo Boever¹⁸, a ação da fosfatidilcolina poliinsaturada na embolia gordurosa se faz de duas maneiras:

- sua presença é essencial para a formação e estabilidade das lipoproteínas, permitindo que as gorduras precipitadas se solubilizem novamente;
- ela leva as membranas celulares à permeabilidade normal (em particular as células dos alvéolos pulmonares e dos glóbulos vermelhos).

Boever empregou a fosfatidilcolina poliinsaturada em 16 pacientes com embolia gordurosa, na dose de 2 g de fosfatidilcolina EV em 24 h, sendo a primeira ampola (250 mg) injetada lentamente e não diluída, e as outras diluídas em um frasco de soro fisiológico. Ele considerou ótima a tolerância. Conseguiu reverter o quadro em 12 dos 16 pacientes (quatro foram a óbito)¹⁸.

Emprego da fosfatidilcolina na gordura localizada

O uso da fosfatidilcolina no tratamento da embolia gordurosa possivelmente foi o ponto de partida para sua aplicação em dermatologia.

A fosfatidilcolina tem sido usada na última década empiricamente, em redução de bolsas de gordura infrapalpebrais¹⁹ e de gordura localizada no abdome, região lombar e quadris, com excelentes resultados de redução de gordura localizada. Esses resultados levaram ao uso indiscriminado da fosfatidilcolina em clínicas de estética sem respaldo científico. Investigações científicas foram iniciadas no

sentido de elucidar a provável ação lipolítica em adipócitos de animais e humanos. Uma hipótese sugere que a fosfatidilcolina penetra nos adipócitos devido a seu caráter anfipático. No citoplasma, a hidrólise de fosfatidilcolina pela fosfolipase D geraria ácido fosfatídico, que levaria à ativação da proteinoquinase alfa, ativando a translocação da lipase sensível a hormônios que hidrolisaria os triglicérides dos adipócitos para ácido graxo e glicerol, sendo estes posteriormente utilizados em outras vias metabólicas ou eliminados pelos rins. Outra hipótese a ser estudada é a destruição dos adipócitos. Esta seria desencadeada pela ativação da via de inflamação ou por uma ação irritante da fosfatidilcolina diretamente sobre os adipócitos²⁰.

Segundo Rotunda e colaboradores, a dissolução de gordura ocorreria como uma ação detergente que lisa a membrana celular, e o deoxicolato, presente nas formulações habituais de fosfatidilcolina, seria o maior responsável por essa lise²¹.

Foi realizado um trabalho experimental com 12 porcos jovens e sadios, sendo seis submetidos a aplicações de fosfatidilcolina (0,5 ml por ponto, no total de 10 aplicações subcutâneas, com espaços de 2 cm entre cada ponto de aplicação, em intervalos semanais), e os outros seis foram usados como controle. Foram administradas um total de dez doses, e os animais foram avaliados durante seis meses, quanto a efeitos imediatos e tardios. Todos os animais testados desenvolveram icterícia, petéquias e hematomas logo após as aplicações. Depois da suspensão da droga, cinco dos seis animais do grupo que recebeu a medicação apresentaram regressão dos sintomas, sendo que um deles foi a óbito. Bioquimicamente, observaram-se alterações da função hepática em todos os animais que receberam fosfatidilcolina²².

Em estudo clínico recente para observar o efeito da fosfatidilcolina em depósitos de gordura localizada e seus efeitos colaterais, foram utilizadas injeções de fosfatidilcolina na dose de 250 mg/mL, não ultrapassando o total de 10 mL/dose. Foram submetidos a esse estudo 213 pacientes, sendo oito deles HIV positivos. O intervalo entre as doses foi de duas semanas. Realizaram-se exames laboratoriais durante o período de uso da droga, sendo avaliados: função hepática e renal, dosagem de lípidos e hemograma dos pacientes. Os autores concluíram que a fosfatidilcolina é efetiva para reduzir a gordura localizada, apresentando efeitos colaterais inflamatórios, transitórios, de fácil controle, desde que o manuseio seja feito com os cuidados de antisepsia e por pessoal qualificado²³.

Outro trabalho de interesse foi o estudo histológico de um paciente que recebeu as injeções de fosfatidilcolina para redução da gordura localizada. O investigador analisou biópsias de pele uma e duas semanas após as injeções, para tentar explicar as alterações histopatológicas. Observou-se que não ocorriam alterações epiteliais, mas sim uma paniculite mista: septal e lobular. Esses autores concluíram que a redução da gordura subcutânea é consequência de inflamação, necrose e reabsorção da gordura²⁴.

Conclusões

- estudos adicionais, com metodologia adequada, fazem-se necessários para esclarecer a eficácia e a segurança da fosfatidilcolina em uso subcutâneo;
- o exato mecanismo de ação da fosfatidilcolina no adipócito permanece desconhecido, abrindo perspectivas de estudo;

- apesar da controvérsia entre pesquisadores, a Anvisa considera que não existe comprovação científica que garanta qualidade, segurança e eficácia do uso injetável de fosfatidilcolina e, dessa forma, proíbe sua importação e manipulação em território nacional para fins estéticos (Resolução nº 30, de 8 de janeiro de 2003).

Referências bibliográficas

1. Zeisel SH. Modern nutrition in health and disease. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger: 1994, p. 449-58.
2. Canty DJ, Jolitz AJ, Zeisel SH. Lecithin and choline, a clinical monograph. In: Research Update on Health and nutrition, paper presented for Postgraduate Institute of Medicine, Englewood, CO. Central Soya Company. 1997.
3. Canty DJ, Zeisel SH. Lecithin and choline in human health and disease. *Nutr Rev* 1994;10(52):327-39.
4. Mayes PA. Lipídeos de importância fisiológica. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editores. Harper: Bioquímica. São Paulo: Atheneu: 1994, p. 763.
5. Zeisel SH. Choline phospholipids: signal transduction and carcinogenesis. *FASEB J* 1993;7:551-7.
6. Salmon WD, Copeland DH, Burns MJ. Hepatomas in choline deficiency. *J Nat Cancer Inst* 1955;15:1549-68.
7. Newberne PM, Suphiphat V, Locniskar M, Camargo JLV. Inhibition of hepatocarcinogenesis in mice by dietary methyl donors methionine and choline. *Nutr Cancer* 1990;14:175-81.
8. da Costa KA, Cochary EF, Blusztajn JK, Garner SC, Zeisel SH. Accumulation of 1,2-sn-diradylglycerol with increased membrane-associated protein kinase C may be the mechanism for spontaneous hepatocarcinogenesis in choline deficient rats. *J Biol Chem* 1993;268:2100-5.
9. Selhub J, Jacques PF, Boston AG. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial-artery stenosis. *New Engl J Med* 1995;332:286-91.
10. Lieber CS. Prevention and treatment of liver fibrosis, based on pathogenesis alcoholism. *Clin Exp Res* 1999;23(5):944-9.
11. Polichetti E, Janisson A, de la Porte PL, Portugal H, Leonardi J, Luna A, Droitte PL, Chanussot F. Dietary polyenylphosphatidylcholine decreases cholesterolemia in hipercholesterolemic rabbits. Role of hepato-biliary axis. *Life Sci* 2000;67:2563-76.
12. Navder KP, Baraona E, Lieber C. Polyenylphosphatidylcholine decreases alcoholic hyperlipidemia without affecting the alcohol induced rise of HDL-cholesterol. *Life Sci* 1997;61(19):1907-12.
13. Saba P, Galeone F, Salvadorini F, Pagliai E, Guidi G, Scabrin A. Effects of soybean polyunsaturated phosphatidylcholine (lipostabil) on liperproteinemia. *Cur Ther Res* 1978;24(3):299-306.
14. Rodriguez WV, Klimuk SK, Pritchard PH, Hope MJ. Cholesterol mobilization and regression of atheroma in cholesterol-fed rabbits induced by large unilamellar vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1998;1368(2):306-20.
15. Hsia SL, He JL, Mie Y, Fong K, Milikowski C. The hypocholesterolemic and antiatherogenic effects of topically applied phosphatidylcholine in rabbits with heritable hypercholesterolemia. *Artery* 1996;22(1):1-23.
16. Pacifico L, Petrucci D. Embolia adiposa polmonare e sistemica. Possibilita terapeutice com la fosfatidilcolina polinsatura. *Minerva Chir* 1973;28(1):153-63.
17. Di Lauro G. Rilievi clinici e considerazioni terapeutice in tema di embolia adiposa. *Minerva Anestesiologica* 1973;39:572-6.
18. Boever F. Seize embolies graisseuses post-fracturaires. *J Chir (Paris)* 1973;105(3):287-93.
19. Rittes, PG. The use of phosphatidylcholine for correction of lower lid bulging due to prominent fat pads. *Dermatol Surg* 2001;27(4):391-2.
20. Oliveira LM. Liporeduction no quirurgica com fosfatidilcolina. In: Jornadas Mediterraneas de Confrontaciones Terapeuticas de Medicina e Cirurgia Cosméticas; Sitges, España: 2003; 11 abril.
21. 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;30:1001-8.
22. Paschoal LH, Lourenço, Ribeiro A, Urzedo A, Fraga D, Machado CAS. Alerta! Efeitos da fosfatidilcolina. In: XVI Congresso Brasileiro de Cirurgia Dermatológica; Porto de Galinhas: 2004.
23. Hexsel D, Serra M, Mazzuco R, Dal Forno T, Zechmeister D. Phosphatidylcholine in the treatment of localized fat. *J Drugs Dermatol* 2003;2(5):511-8.
24. Rose PT, Morgan M. Histological changes associated with mesotherapy for fat dissolution. *J Cosmet Laser Ther* 2005;7(1):17-9.

Endereço para correspondência:

Regina Tereza Malheiros David Assumpção
Rua Manoel da Nóbrega, 354, cjto. 15
CEP 04001-000 – São Paulo/SP
E-mail: reteteza@ig.com.br