

O USO DO ÁCIDO DESOXCÍOLICO NA REDUÇÃO DE GORDURA LOCALIZADA

Amanda de Ávila Ferraz, Centro Universitário Integrado, Brasil,
amandaferraz1010@gmail.com

Lady Diane Dezilio, Centro Universitário Integrado, Brasil,
deziliolady@gmail.com

Manoella de Carvalho Castoldi, Centro Universitário Integrado,
Brasil, manoellacastoldi24@gmail.com

Tânia Pereira Salci Aran, Centro Universitário Integrado, Brasil,
tania.salci@grupointegrado.br

Resumo em português: O presente estudo teve como objetivo avaliar o uso do ácido desoxicólico no tratamento de gordura localizada na região central do corpo (abdômen) e na área submental, comumente conhecida como “papada” ou “queixo duplo”. A busca dos materiais foi realizada a partir de artigos publicados via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). O ácido desoxicólico quando utilizado na gordura localizada, sendo injetado no tecido subcutâneo, atua emulsificando e solubilizando as células do tecido adiposo, rompendo as membranas celulares dos adipócitos levando a adipocitólise focal. Concluiu-se que o ácido desoxicólico é uma opção farmacológica alternativa às medidas invasivas, que oferece eficácia clínica significativa e perfil de segurança positivo quando injetado na gordura submentoniana. Na área corporal, apresenta utilidade restrita no tratamento de pequenas regiões de acúmulo de gordura, entretanto, são necessários estudos adicionais para compreender melhor sua eficácia nessa área específica.

Palavras-chave: Ácido desoxicólico. Gordura localizada. ATX-101

Resumo em inglês: The present study aimed to evaluate the use of deoxycholic acid treating fat located in the central region of the body (abdomen) and in the submental area, commonly known as “double chin” or “double chin”. The search for materials was carried out based on articles published via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). When used in localized fat, deoxycholic acid, being injected into the subcutaneous tissue, acts by emulsifying and solubilizing adipose tissue cells, disrupting the cellular membranes of adipocytes. leading to focal adipocytolysis. It was concluded that deoxycholic acid is an alternative pharmacological option to invasive measures, which offers significant clinical efficacy and a positive safety profile when injected into submental fat. In the body area, its usefulness is restricted to the treatment of small regions of fat accumulation, however, additional studies are needed to better understand its effectiveness in this specific area.

Keywords: Deoxycholic acid. Localized fat. ATX-101.

INTRODUÇÃO

A busca por tratamentos estéticos têm crescido nos últimos anos. De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), somente no primeiro trimestre de 2022, houve um aumento de 390% na procura por atendimento estético, em relação ao mesmo período do ano anterior. Esse número pode ser explicado pela necessidade de se “encaixar”, ou pelo menos, se aproximar dos padrões de beleza impostos pela mídia. Essa necessidade pode gerar uma insatisfação com a própria imagem quando o indivíduo, ao comparar-se, não ter o “corpo perfeito e ideal” que é exposto pelas mídias. Dentre as queixas de insatisfação com o próprio corpo, a gordura localizada, também conhecida como lipodistrofia localizada, é frequentemente vista na sociedade contemporânea (BRUGIOLO et al., 2021; MACEDO et al., 2013).

A gordura localizada é uma hipertrofia das células adiposas uniloculares encontradas em áreas mais específicas (principalmente na região dos flancos), com várias protuberâncias devido ao volume existente. Essa hipertrofia é resistente a dietas, massagens e ginástica (MACEDO et al., 2013). Estudos têm mostrado que o excesso de gordura localizada na região central do corpo (principalmente no abdômen) está associado a uma série de problemas de saúde, como: hiperinsulinemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, pressão alta, gota e artrite (MACEDO et al., 2013).

Além do abdômen, outra região que é afetada pela gordura localizada, é a área submental. Comumente conhecida como “papada” ou “queixo duplo”, a gordura submentoniana trata-se de um acúmulo de gordura na região abaixo do queixo. Behr et al (2020) definem que as percepções de saúde e atratividade podem ser afetadas negativamente pela gordura submental. Rzany et al (2014) definem, ainda, que a gordura submental indesejada pode ter um impacto psicológico, principalmente porque sugere obesidade ou envelhecimento. São descritos como os possíveis motivos para gordura submental indesejada: predisposição genética, causas alimentares, processos de envelhecimento, como flacidez ou lipoatrofia da face interior e face redonda (ASCHER, 2014).

Independente do fator motivante, a adipose na região da face e abdômen pode gerar muito incômodo, por interferir no contorno do perfil do queixo e silhueta, respectivamente, e prejudicar a harmonia dos traços, afetando diretamente a autoestima. Tradicionalmente, o problema tem sido tratado com lipoaspiração (PATEL, 2017). No entanto, a lipoaspiração é um procedimento cirúrgico caro, que geralmente requer anestesia geral e com um potencial para complicações médicas graves, como infecção local, transmissão de patógenos e equimoses e hematomas (REEDS, 2013; ASCHER, 2014). Além disso, efeitos colaterais a longo prazo como irregularidades de contorno causadas pela aderência da pele devido à remoção excessiva de gordura subcutânea e excesso de pele também são possíveis (ASCHER, 2014).

Portanto, o uso de terapias minimamente invasivas e não cirúrgicas para mitigar o problema tem ganhado interesse tanto para pacientes que não desejam submeter a

(REEDS, 2013; ASCHER, 2014). Assim como é visto em outros procedimentos estéticos, o tratamento para gordura localizada evoluiu da sala de cirurgia para procedimentos menos invasivos (PATEL, 2017). A aplicação de substâncias ativas injetáveis, conhecida como mesoterapia, é um tratamento que envolve a administração de substâncias farmacológicas no mesoderma, que é a camada de gordura e tecido conjuntivo sob a pele. A mesoterapia tem sido defendida por alguns profissionais como uma alternativa não cirúrgica à lipoaspiração (KUTLUBAY, 2011). Substâncias farmacológicas injetáveis como o desoxicolato sozinho ou em combinação com fosfatidilcolina são frequentemente vistas como alternativa na redução de gordura localizada nas áreas desejadas (KUTLUBAY, 2011). O ácido desoxicólico ou desoxicolato de sódio foi aprovado em abril de 2015, nos EUA pela *Food and Drug Administration* para redução de gordura submentoniana moderada a grave (PATEL, 2017).

No transcorrer do presente estudo, será empregado o termo ATX-101, um derivado sintético do ácido desoxicólico contendo cloreto de sódio (NaCl) e água (H₂O), sendo uma opção de tratamento para redução de gordura submental (GLOGAU, 2019; DUNICAN 2016). Para eliminação de gordura corporal, a injeção subcutânea de fosfatidilcolina solubilizada em desoxicolato tem sido proposta (REEDS, 2013).

Nesse contexto, ao observar o aumento da procura por procedimentos estéticos, em especial os minimamente invasivos e a popularização do desoxicolato como alternativa para redução de gordura localizada, notou-se a necessidade de elaborar um projeto de revisão literária, com ênfase na eficácia, segurança, eventos adversos e características do tratamento e do ácido para tal uso. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar o uso do ácido desoxicólico e seus derivados no tratamento de gordura localizada.

MÉTODO

Estratégias de pesquisa

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura sobre o uso do ácido desoxicólico no tratamento de gordura localizada (abdômen e área submentoniana). A busca dos materiais foi realizada a partir de artigos publicados via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As buscas foram realizadas sem delimitação temporal e a pesquisa abrangeu artigos de língua portuguesa, inglesa, francesa e espanhola.

Crerios de inclusão

Os critérios utilizados para inclusão dos artigos como base científica nesta revisão

foram artigos publicados na plataforma BVS (biblioteca virtual em saúde) com os seguintes filtros na barra de busca avançada: “ATX-101” or “Kybella” OR “Deoxycholic” OR “deoxycholate”, AND NOT “amphotericin” AND NOT “bile”. Os filtros aplicados na sessão “Assunto principal” foram: “Ácido Desoxicólico”, “Detergentes” e “Tecido adiposo”. No “Tipo de Estudo”, foi selecionado “Ensaio clínico controlado”, alcançando um total de 56 artigos sobre o tema. A leitura dos artigos foi realizada por três pesquisadoras. Na Figura 1 é apresentado processo de triagem e elegibilidade dos artigos executados após a leitura. Ao final, 22 artigos foram incluídos para compor a presente revisão.

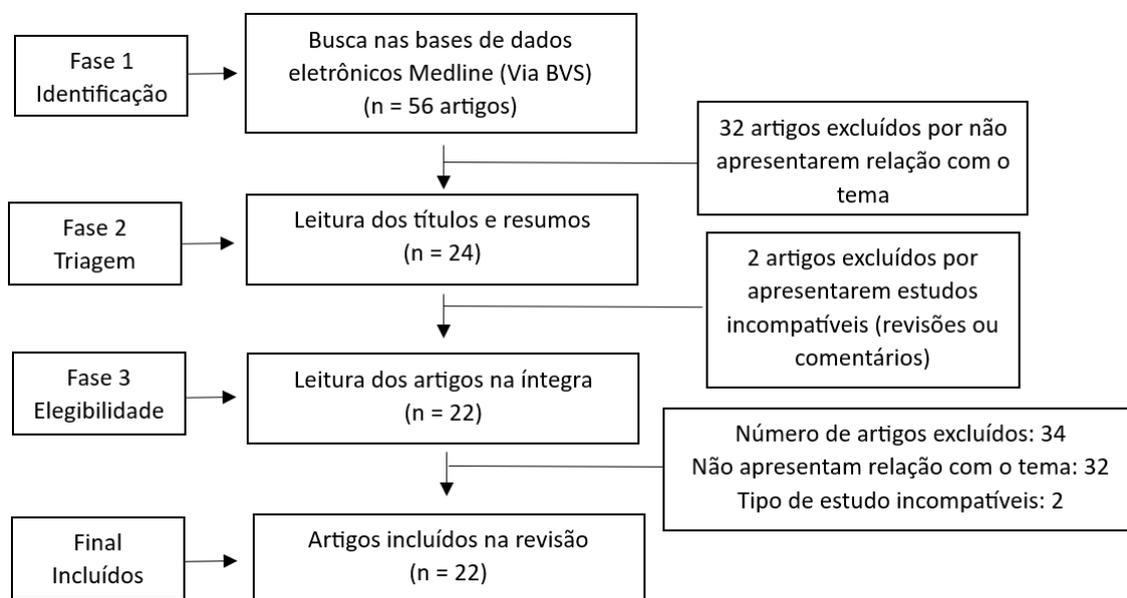


Figura 1- Fluxograma da seleção dos artigos

Critérios de exclusão

Após leitura do título, foram excluídos 34 artigos que não tinham coerência com o objetivo da pesquisa. Todos os artigos repetidos, estudos incompatíveis e que não estavam dentro do contexto abordado, como o uso do ácido desoxicólico para outras situações que não fosse redução de gordura localizada, foram excluídos.

Análise e coleta dos dados

Os artigos que continham os filtros de busca aplicados no tópico “Critérios de inclusão” foram selecionados para leitura prévia. Na ferramenta Excel, foi feita

uma tabela para ambos os artigos (incluídos e excluídos), com o intuito de ter um controle sobre os artigos que pudessem ser significativos ou não para a revisão.

Após leitura, foi inserido na tabela dados sobre o respectivo artigo lido, com informações sobre sua inclusão ou exclusão e justificativa. Posteriormente, foi realizada uma checagem múltipla entre os materiais para garantia de que nenhum fosse excluído de forma errônea. Os artigos demarcados como “úteis” para o tema, tiveram uma leitura aprofundada e detalhada, servindo como base científica para o trabalho.

REVISÃO DE LITERATURA

O ácido desoxicólico é um ácido biliar endógeno formado secundariamente pelo metabolismo do colesterol, utilizado como agente colerético (que aumenta a secreção de bile), secretado no trato gastrointestinal, permitindo a solubilização de gorduras alimentares e sua absorção intestinal (HERSANT, 2015). Quando utilizado para gordura localizada, sendo injetado no tecido subcutâneo atua emulsificando e solubilizando as células do tecido adiposo, rompendo as membranas celulares dos adipócitos levando a adipocitólise focal. No local ocorre a inflamação com neutrófilos e células T atraem macrófagos para fagocitar os restos celulares e este fenômeno é seguido pela chegada de fibroblastos que vão participar na cicatrização da neocolagênese (DUNICAN, 2016).

O ácido desoxicólico é uma substância biocompatível e não alergênica (HERSANT, 2015). Quando administrado exogenamente não é acumulado, níveis plasmáticos caem dentro de 24 h após a injeção, sendo rapidamente eliminado e excretado intacto pelas fezes (DUNICAN, 2016).

Os dados obtidos a partir dos artigos foram organizados em um quadro contendo informações acerca do título do estudo, autor/ano, tipo de estudo, número de pacientes, objetivo e tratamento (Anexo A). A organização desses dados possibilitou uma melhor análise e interpretação dos resultados, permitindo analisar com clareza as relações entre essas informações.

ATX-101 na redução de gordura submentoniana

O objetivo do estudo de Humphrey et al. (2021) foi avaliar a durabilidade dos efeitos e a segurança a longo prazo do ATX-101. A avaliação de segurança incluiu a incidência, gravidade e duração de eventos adversos (EAs) recentes ou contínuos. Todos os EAs em andamento foram acompanhados até resolução ou estabilização clínica. Os pacientes receberam ATX-101 (dose ajustada por área, 2 mg/cm²) ou placebo por até ≤6 sessões de tratamento, a cada 28 ± 5 dias. A segurança e a manutenção dos efeitos do tratamento foram avaliadas em 3 visitas, a primeira após 1 ano (± 45 dias), posteriormente em 2 anos (± 45 dias) e a última depois de 3 anos

(\pm 90 dias) do último tratamento com ATX-101.

A maioria dos EAs relatados foram eventos inflamatórios (edema, dor, eritema e hematoma) e eventos relacionados ao local da injeção (anestesia e parestesia), que são esperados com base no mecanismo lítico dos adipócitos do ácido desoxicólico. A maioria dos EAs foi resolvida dentro de um mês de tratamento, e a incidência, gravidade e duração dos EAs diminuíram com cada tratamento subsequente. EAs emergentes do tratamento, ou seja, que começaram ou pioraram após a primeira exposição ao medicamento, ocorreram em 33,6% dos pacientes no grupo ATX-101 e em 18,9% dos pacientes no grupo placebo. A maioria destes EAs emergentes foram leves ou moderados, porém nenhum destes acontecimentos esteve relacionado com o tratamento (Humphrey et al., 2021).

As melhorias no contorno submentoniano alcançadas com ATX-101 foram mantidas por até 3 anos na maioria dos pacientes. Cerca de 75% dos pacientes que relataram satisfação após o último tratamento ainda estavam satisfeitos com sua aparência aos 3 anos (Humphrey et al., 2021).

No estudo de Dover et al. (2018), os objetivos foram semelhantes aos do estudo anterior (avaliação da eficácia após tratamento com ATX-101). Os indivíduos foram designados aleatoriamente para receber um único tratamento administrado, por injeção subcutânea com 0,2 mL de ATX-101 (dose ajustada por área: 2 mg/cm²) ou de placebo.

Os indivíduos com gordura submentoniana moderada no início do estudo (n=49) receberam 6 mL de ATX-101 por tratamento, enquanto os indivíduos com gordura submentoniana grave (n=19) receberam 8 mL. Os resultados de eficácia foram avaliados nos dias 28 e 84 após o tratamento com ATX-101. A taxa de resposta CR-1, definida como uma melhoria de no mínimo 1 grau em relação ao valor basal da gordura submentoniana com base na avaliação do médico, foi de 14,1% no dia 28 e aumentou significativamente para 47,0% no dia 84. A taxa de resposta PR-1 equivalente a uma melhoria de pelo menos 1 grau em relação ao valor basal avaliado pelo indivíduo) foi de 67,7% no dia 28 e aumentou ligeiramente para 71,2% no dia 84. A taxa de resposta combinada CR- 1/PR-1 (equivalente a alcançar \geq 1 grau de melhoria em relação ao valor basal com base na avaliação do médico e do indivíduo) foi de 7,8% nos dias 84 e 28, com um aumento acentuado no dia 84 (Dover et al., 2018).

Goodman et al. (2021) avaliaram a eficácia e segurança do ATX-101 na redução da gordura submentoniana em comparação com o placebo. Neste estudo randomizado, 84 pacientes receberam pelo menos um tratamento com ATX-101 a cada 28 dias e, no máximo, quatro tratamentos a cada 28 dias. Vinte pacientes receberam a concentração de 0,5%, 20 pacientes receberam a concentração de 1,0%, 22 pacientes receberam a concentração de 2,0% e 22 pacientes receberam placebo.

Em relação aos EAs, que ocorreram em 82 pacientes, foram considerados leves a moderados, pareciam estar relacionados à dose e não levaram à descontinuação do estudo. Os escores médios de dor foram maiores nos grupos ATX-101 1,0% e 2,0%. ATX-101 0,5% e 1,0% produziram alterações significativamente maiores desde o início do estudo na escala de pontuação de gordura submentoniana na Semana 16

em comparação com o placebo ($p \leq 0,05$). No quadro 1 é apresentado em porcentagem a redução de gordura submentoniana grau 1 em relação a concentração utilizada no tratamento na semana 16.

Quadro 1 - Análise comparativa da redução de gordura submentoniana em relação à concentração

Semana	Concentração de ATX-101	Redução da gordura submentoniana (%)
16	0,5%	71%
16	1,0%	74%
16	2,0%	53%
16	Placebo	40%

Fonte: Goodman et al. (2021)

A satisfação estética e as pontuações de melhoria global avaliadas pelos pacientes melhoraram em todos os grupos de tratamento com ATX-101 em comparação com o placebo (Goodman et al., 2021).

O estudo de Behr et al. (2020) também teve como objetivo relatar a eficácia, características do tratamento e segurança do uso da injeção de ácido desoxicólico. Os pacientes tratados com ATX-101 que preencheram o questionário de final de tratamento foram divididos entre aqueles que encerraram o tratamento porque atingiram os objetivos do tratamento ($n=197$) e aqueles que não atingiram os objetivos do tratamento ($n=196$). Os pacientes que alcançaram seus objetivos (mandíbula mais definida, aparência mais jovem e aparência mais magra) tinham menos gordura submentoniana no início do estudo e receberam 2 ou mais tratamentos com ATX-101. O volume de ATX-101 dos pacientes moderados e graves foi semelhante tanto para aqueles que atingiram as metas quanto para aqueles que não atingiram, mas os pacientes extremos que atingiram suas metas necessitaram de 10 mL a mais do que aqueles pacientes que não o fizeram (Behr et al., 2020).

Adultos com gordura submentoniana leve ou profunda (com base na avaliação clínica) foram designados aleatoriamente para receber até 6 aplicações com ATX-101 ou placebo. Os parâmetros de eficácia foram avaliados 12 semanas após o último tratamento, incluíram a porcentagem de indivíduos que alcançaram melhoria de grau 1 ou superior na redução da gordura submentoniana em relação ao valor basal com base na avaliação clínica e do paciente.

Em geral, 61,3% dos pacientes tratados com ATX-101 alcançaram uma resposta composta (avaliação clínica e do paciente) para gordura submentoniana leve, em comparação com apenas 6,7% dos pacientes tratados com placebo. Para gordura submentoniana extrema, os resultados foram ainda mais significativos, com 89,3% dos indivíduos tratados com ATX-101 alcançaram uma resposta composta, em

comparação com apenas 13,3% dos indivíduos tratados com placebo.

Os indivíduos tratados com ATX-101 relataram maior satisfação e maior redução no impacto psicológico da gordura submentoniana em comparação com os indivíduos tratados com placebo, independentemente da gravidade inicial. A flacidez da pele da maioria das pessoas permaneceu a mesma ou melhorou. Tal como nos estudos mencionados anteriormente, os EAs foram predominantemente ligeiros/moderados, transitórios e relacionados com o local da injeção (Glogau et al., 2019).

Palm et al. (2019), diferentemente em seu estudo, teve como objetivo avaliar diferentes tratamentos para gordura submentoniana e determinar a eficácia, a satisfação do paciente e os fatores que influenciam a escolha do tratamento.

Este estudo observacional prospectivo incluiu 1.029 adultos em 91 locais nos Estados Unidos e no Canadá. Os pacientes foram acompanhados até que o tratamento fosse concluído, descontinuado ou não recebesse tratamento dentro de 1 ano após a inscrição. Dos 676 pacientes tratados, 570 receberam ATX-101 (injeção de ácido desoxicólico), 77 receberam dispositivos de energia, 23 receberam lipoaspiração cirúrgica, 5 receberam lipoaspiração a laser e 9 receberam outros tratamentos.

A maioria dos pacientes tratados nunca tinha realizado tratamentos estéticos faciais. Uma porcentagem significativamente maior de pacientes com gordura submentoniana leve ou moderada no início do estudo recebeu tratamento com ATX-101 ou dispositivos baseados em energia, enquanto a maioria dos pacientes submetidos à lipoaspiração apresentava gordura submentoniana grave ou extrema. Os médicos citaram mais comumente a preferência por procedimentos não invasivos/minimamente invasivos como motivo para escolher o ATX-101. A maioria dos pacientes ficou pelo menos parcialmente satisfeita com os resultados, independentemente do tratamento escolhido (Palm et al., 2019).

Os dados mostraram que o custo é o fator mais importante nas decisões de tratamento dos pacientes, e a escolha do método de tratamento é mais influenciada pela gravidade da gordura submentoniana, pela preferência por intervenção não cirúrgica em vez de cirurgia e pela disponibilidade de tratamento. Opções não invasivas/minimamente invasivas tornam o manejo do tratamento de gordura submentoniana um primeiro procedimento atraente para pacientes que não tiveram tratamentos estéticos faciais anteriores (Palm et al., 2019).

Avaliar eficácia e segurança do ATX-101 por sessão de tratamento foi objetivo de Dayan et al. (2018). Neste estudo, adultos com gordura submentoniana moderada a grave que estavam insatisfeitos com a aparência do rosto/queixo foram designados aleatoriamente para receber ATX-101 (dose ajustada por área, 2 mg/cm²) ou placebo por até seis sessões de tratamentos (a cada 28 ± 5 dias). Indivíduos com flacidez excessiva da pele submental, que haviam recebido tratamento(s) estético recente(s) na região pescoço/queixo (radiofrequência, lasers, peelings químicos ou preenchimentos dérmicos em 12 meses; toxina botulínica em 6 meses) ou haviam recebido tratamento prévio para reduzir a gordura submental (lipoaspiração, cirurgia ou tratamento com agentes lipolíticos a qualquer momento) foram excluídos do estudo. O medicamento do estudo foi administrado por injeção subcutânea de 0,2 mL com espaçamento de

1,0 cm, usando uma agulha de calibre 30 G e 0,5 polegada. Os indivíduos poderiam receber até 50 injeções do medicamento do estudo (10 mL [100 mg]) em cada sessão de tratamento. O número de injeções administradas foi determinado pelo médico com base no teor de gordura submentoniana.

A segurança foi avaliada ao longo dos ensaios por meio de relatos espontâneos de EAs e achados de testes laboratoriais clínicos, avaliações de sinais vitais e exames físicos. Como sugestão, os autores destacam que para conforto do paciente, compressas de gelo/frio ou anestésicos tópicos/locais podem ser aplicados na área de tratamento a critério clínico.

No grupo ATX-101, a maioria das EAs foram leves, representando 80,9%, enquanto no grupo placebo foi de 88,9%. Em relação aos EAs moderados, foram 17,5% no grupo ATX-101 e 10,4% no grupo placebo. Assim como nos outros estudos citados, EAs graves relatadas não foram relacionadas ao medicamento em estudo. Os EAs mais comumente relatados foram: hematoma, dor, edema, inchaço, eritema, endurecimento, prurido, ardência, parestesia e nódulo, semelhantes aos sintomas evidenciados no estudo de Humphrey et al. (2021).

Ao todo, foram 1.022 pacientes randomizados (ATX-101 n= 514; placebo n=508). Independentemente da gravidade basal da gordura submental, o volume médio de injeção diminuiu ao longo das sessões de tratamento subsequentes em ambos os grupos, com o declínio sendo mais acentuado no grupo ATX-101. O tratamento com ATX-101 resultou em reduções estatisticamente significativas e clinicamente significativas na gordura submental em comparação com placebo (Dayan et al., 2018).

Jones et al. (2016) também objetivando avaliar eficácia e segurança do ATX-101, realizou um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego com 506 pacientes, sendo 256 tratados com ATX-101 (2mg/cm²) e 250 com placebo. Como medida para avaliação da redução do volume submentoniano, foi usada a ressonância magnética (RM). Os autores chegaram aos resultados: 55% dos indivíduos tratados com ATX-101 relataram melhora de 1 grau na gordura submental avaliada pelo médico após 2 tratamentos e 75% dos indivíduos após 4 tratamentos.

Com relação aos EAs, novamente foram considerados de leve a moderados, transitórios e principalmente associados ao local da injeção. A parestesia do nervo mandibular marginal foi relatada em 4,3% dos pacientes tratados com ATX-101 e foram em sua maioria leve e resolvida sem sequelas (Jones et al., 2016).

O estudo de Ascher et al. (2014), teve objetivo análogo ao de Humphrey et al. (2021), Glogau et al. (2019), Dayan et al. (2018) e Jones et al. (2016): avaliar eficácia e segurança do ATX-101 para redução farmacológica de gordura submental indesejada. Para isso, pacientes (n=360) com gordura submental moderada ou grave foram randomizados para receber ATX-101 1 ou 2 mg/cm² ou placebo injetado na gordura submentoniana por até quatro tratamentos com intervalo de aproximadamente 28 dias, com acompanhamento de 12 semanas. Os desfechos secundários de eficácia relatados pelo paciente mostraram melhorias significativas na gravidade do excesso de gordura. Não foi observada piora geral da flacidez da pele. Os EAs foram principalmente transitórios, de intensidade leve a moderada e localizados na área de tratamento. A induração, incluindo a fibrose, por exemplo,

teve uma duração média de 15 e 21 dias no ATX-101 1 mg/cm² e 2 mg/cm², respectivamente, em comparação com 39,5 dias no grupo placebo (Ascher et al., 2014).

Também objetivando avaliar eficácia e segurança do ATX-101, Rzany et al. (2014), realizaram um estudo duplo-cego e controlado por placebo, com pacientes com excesso de gordura submental. Para isso, pacientes com gordura submental moderada/grave (n=363), foram randomizados para receber ATX-101 ou injeções de placebo em até quatro sessões de tratamento, em aproximadamente 28 dias de intervalo, com seguimento de 12 semanas. Os pacientes receberam até 10 mL do medicamento do estudo por sessão de tratamento e o número de sessões dependeu da quantidade de gordura e da satisfação de cada paciente com a aparência de sua face e queixo (Rzany et al., 2014).

Os EAs com maior incidência foram predominantemente transitórios e resolvidos no intervalo de 28 dias entre os tratamentos. Os EAs destacados novamente foram principalmente localizados no local da injeção: dor, inchaço, dormência, hematoma, eritema e endurecimento (Rzany et al., 2014).

A proporção de pacientes satisfeitos com a aparência de seu rosto e queixo após o tratamento foi significativamente maior em ambos os grupos ATX-101 em comparação com placebo. A maioria dos pacientes tratados com ATX-101 e placebo não apresentou alteração ou uma melhora na flacidez da pele. Os pacientes que receberam tratamento com ATX-101 em comparação ao placebo também relataram melhorias estatisticamente significativas no impacto psicológico de seu excesso de gordura submentoniana de sentir-se mais feliz, menos incomodado, menos envergonhado, parecendo menos velho e menos obeso (Rzany et al., 2014).

Dover et al. (2016) se propuseram a avaliar quatro paradigmas de experiência do paciente visando EAs usuais no local da injeção, como dor, inchaço /edema e hematomas após uma única sessão de tratamento com ATX-101. Indivíduos com gordura submentoniana moderada a grave (n = 83) foram randomizados para receber ATX-101 2 mg/ cm² ou placebo e distribuídos em 4 padrões:

Padrão 1: Os sujeitos receberam compressa fria na área de tratamento;

Padrão 2: Além de compressas geladas, o paciente também foi tratado com lidocaína tópica e lidocaína injetável contendo epinefrina;

Padrão 3: Além da intervenção do Paradigma 2, os indivíduos receberam loratadina e ibuprofeno.

Padrão 4: Os sujeitos receberam a mesma intervenção do Paradigma 3, além da aplicação de uma alça de queixo.

Em indivíduos tratados com ATX-101, o pico de dor ocorreu dentro de 1 a 5 minutos de tratamento, com valores medianos nesses momentos variando de 21,4 a 35,7 mm em uma escala analógica visual de dor de 100 mm ("leve"). As classificações de dor reduziram substancialmente em 15 minutos; 4 horas após a injeção, a dor foi caracterizada como sensibilidade leve ou dor leve. Em comparação com o frio

isolado, o tratamento com lidocaína tópica e injetável reduziu a mediana do pico de dor em 17%. A adição de ibuprofeno e loratadina resultou em uma redução total da dor em 40%. O pico de inchaço/edema nos indivíduos tratados com ATX-101 foi moderado, com valores médios igual ou menor que 1,7 (em uma escala de 0-5) em todos os padrões. O inchaço/edema não foi substancialmente atenuado pelas intervenções, incluindo ibuprofeno, loratadina e uso de cinta de queixo. Os hematomas associados ao tratamento com ATX-101 foram restritos à área de tratamento, com valores médios entre 1,0 e 1,4 em uma escala de 0 a 5. Os hematomas foram modestamente reduzidos pela lidocaína injetável com epinefrina (Dover et al., 2016).

O estudo de Humphrey et al. (2016) teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do ATX-101 similarmente aos demais citados. Adultos insatisfeitos com excesso de gordura submentoniana (moderada ou grave) foram aleatoriamente designados para receber ATX-101 ou placebo. O resultado primário geral, avaliado 12 semanas após o último tratamento, foi a melhora na redução da gordura submentoniana em pelo menos 1 ou 2 graus nas escalas de avaliação relatadas pelo médico e pelo paciente. Além disso, outros resultados incluem avaliação do volume submentoniano por meio de ressonância magnética, avaliação do impacto psicológico do excesso de gordura submentoniana e outros resultados relatados pelo paciente (Humphrey et al., 2016).

Os pacientes tratados com ATX-101 apresentaram uma melhora composta de ≥ 1 grau em 66,5%, em comparação com 22,2% no grupo do placebo. Além disso, uma melhora composta de ≥ 2 graus foi observada em 18,6 % dos pacientes tratados com ATX-101, enquanto apenas 3,0% no grupo do placebo alcançaram esse resultado. Aqueles tratados com ATX-101 tiveram maior probabilidade de obter redução do volume submentoniano confirmada por ressonância magnética, maior redução nos efeitos psicológicos e maior satisfação com o tratamento. Um total de 85,7% das reações adversas no grupo ATX-101 e 76,9% no grupo placebo foram situadas no local da injeção (Humphrey et al., 2016).

Rotunda et al. (2009) teve como objetivo avaliar o perfil de segurança e eficácia do desoxicolato injetado por via subcutânea sozinho em comparação com a mistura de PC-DC convencionalmente usada em pacientes com acúmulo indesejado de gordura submentoniana.

Este foi um estudo exploratório unicêntrico, randomizado, duplo-cego. Um total de 42 indivíduos foram inscritos. 28 pessoas receberam 1 mL de desoxicolato ou PC-DC na gordura submentoniana e 14 pessoas receberam 2 mL por tratamento. Os indivíduos receberam até cinco tratamentos a cada quatro semanas e preencheram um diário doméstico e uma autoavaliação pós-tratamento. Os clínicos realizaram injeções, exame físico e avaliações fotográficas. A avaliação fotográfica de 32 dos 42 pacientes inscritos revelou alterações modestas nos perfis submentais após uma mediana de 5 tratamentos com desoxicolato ou 4 PC-DC. O grau médio de melhora (0=nenhum, 1=leve, 2=moderado, 3=significativo) foi de 0,8 ($\pm 0,9$) para desoxicolato e 0,6 ($\pm 0,5$) para PC-DC, com melhora mediana de 0,5 (variação, 0-3) para ambos os grupos. Não houve diferenças notáveis no exame físico, incidência, duração e

gravidade dos EAs (comumente compatíveis com a literatura: edema, eritema, dor e queimação) ou na autoavaliação dos sujeitos sobre perda de gordura, aperto da pele, perfil do queixo e desempenho geral entre os tratamentos (Rotunda et al., 2009).

Derivados de desoxicolato na redução de gordura corporal localizada

O objetivo do estudo de Reeds et al. (2013) foi avaliar o efeito do tratamento com injeção de PC-DC na composição corporal.

Treze mulheres com índice de massa corporal de até 30 kg/m² e gordura abdominal subcutânea adequada para lipoaspiração de baixo volume participaram deste estudo randomizado e aberto. Os pacientes receberam 2 a 4 tratamentos com PC-DC em intervalos de 8 semanas. PC-DC foi injetado na área abaixo da cicatriz umbilical. O grupo controle, por outro lado, não recebeu tratamento. Biópsias de tecido adiposo foram realizadas no lado tratado no início do estudo, 1 semana após o primeiro tratamento e 8 semanas após o último tratamento. O resultado primário foi a alteração na espessura do tecido adiposo desde o início e 8 semanas após o último tratamento (Reeds et al., 2013)

Sete mulheres completaram o estudo. Os resultados mostraram que o tratamento com PC-DC reduziu subjetiva e objetivamente o tecido adiposo abdominal e foi bem tolerado (Reeds et al., 2013).

O mecanismo de ação das injeções de PC-DC na redução da massa do tecido adiposo não é claro. Tanto a apoptose dos adipócitos quanto o aumento da lipólise foram sugeridos. Os autores discutem que os resultados sugerem, em concordância com a literatura, que as PC-DC induzem disfunção adipocitária, necrose e infiltração de macrófagos, causando perda de gordura. Além disso, o desoxicolato isolado e PC-DC produziram morte celular dose-dependente em adipócitos, enquanto PC isoladamente não teve efeito. É provável, portanto, que o desoxicolato seja predominantemente responsável pela redução da massa de tecido adiposo em indivíduos tratados com PC-DC (Reeds et al., 2013).

Nenhum EA grave foi relatado durante o tratamento, EAs típicos relacionados à área de tratamento foram aqueles esperados com base na literatura e na ação adipocitolítico do tratamento: edema, eritema, dor, ardência ou sensação de queimação, sensibilidade ao toque, hematomas e nódulos temporários. Efeitos colaterais menos frequentes foram pruridos e breves episódios de rubor facial, náuseas, diarreia, hiperpigmentação e irregularidade do contorno. A maioria deles tendeu a resolver dentro de 1 semana, com inchaço e sensibilidade às vezes durando até a segunda semana após o tratamento (Reeds et al., 2013).

Além de examinar a segurança do tratamento e os efeitos colaterais, Salti et al. (2007) se propuseram a investigar se a fosfatidilcolina e o desoxicolato de sódio têm eficácia clínica na lipólise química e seus respectivos papéis. Trinta e sete mulheres foram estudadas para tratamento do acúmulo de gordura localizada na lipodistrofia

ginóide. Cada paciente recebeu injeções de uma preparação de PC- DC de um lado e uma preparação de desoxicolato de sódio do outro lado, e cada paciente serviu como controle. Quatro tratamentos foram realizados a cada 8 semanas. Ao longo do estudo, uma avaliação métrica da circunferência, bem como fotografias e medições ultrassonográficas, foram usadas para fazer um julgamento final. Os autores alcançaram resultados globais de redução de gordura local em 91,9% dos pacientes, sem diferença estatisticamente significativa entre os lados tratados. As pacientes tratadas com PC-DC apresentaram uma redução de aproximadamente 6,46% nos testes métricos e 36,87% nos testes ultrassônicos, enquanto as pacientes tratadas com desoxicolato mostrou aproximadamente 6,77% nos testes métricos e 36,06% nos testes ultrassônicos (Salti et al., 2007).

Com objetivo de investigar a eficácia do desoxicolato de sódio em abdômen, 30 voluntários receberam quatro injeções subcutâneas de solução de desoxicolato diluído a 2,5 ou 1% ou placebo. Avaliações clínicas, hematológicas e ultrassonográficas foram realizadas aos 3 meses, e avaliações histológicas foram realizadas aos 3 e 6 meses. Os resultados mostraram que ambas as concentrações de desoxicolato induziram uma resposta inflamatória no local da injeção juntamente com lise de adipócitos dose-dependente. Os pacientes relataram calor leve e localizado, eritema, edema e dor intensa. A avaliação microscópica revelou necrose de tecido adiposo com lise de adipócitos, dissolução de gordura, reação inflamatória linfomononuclear aguda e intensa fagocitose de células adiposas por macrófagos. Fibrose foi observada apenas na biópsia de 6 meses. Nódulos nos locais de injeção, compatíveis com áreas de inflamação, foram detectados por ultrassonografia 2 semanas após a primeira injeção. As injeções de placebo não induziram alterações histológicas (Yagima-Odo et al., 2007).

Nos artigos selecionados, foi consenso que o ácido desoxicólico é uma alternativa não cirúrgica minimamente invasiva para redução de gordura submentoniana. No entanto, seu uso para redução de gordura corporal é mais eficaz para tratar pequenas áreas de excesso de gordura e corrigir irregularidades. Embora o número de estudos na região abdominal seja pequeno, em todos eles o ácido desoxicólico induziu uma resposta inflamatória na gordura subcutânea e lise dos adipócitos. A eficácia do ácido desoxicólico na redução da gordura submentoniana foi demonstrada em praticamente todos os artigos selecionados.

Os estudos de Glogau et al., 2019 e Jones et al., 2016 demonstraram a eficácia do ATX-101 na prática clínica, mostrando sua boa tolerabilidade e eficácia na redução de gordura submentoniana leve a extrema. Jones et al., 2026 também evidenciaram melhora na satisfação do paciente com o tratamento. Além disso, o ácido desoxicólico foi descrito como um injetável seguro e de primeira classe (Jones et al., 2016). Em relação à durabilidade do efeito Humphrey et al. (2021) concluíram que o tratamento com ATX-101 resultou em melhora na satisfação do paciente com a gordura submentoniana por até 3 anos. A resposta ao tratamento foi duradoura e a segurança a longo prazo foi consistente com o mecanismo de ação lítico dos adipócitos do ATX-101.

Dover et al. (2018) corroborou esses achados em seu estudo ao observar que a

redução do excesso de gordura submentoniana se mantém por um período de 2 a 3 meses após o tratamento com ATX-101, evidenciando uma melhora progressiva e contínua no contorno submentoniano. Essas descobertas reforçam a noção de que a eficácia do ATX-101 aumenta gradualmente ao longo do tempo. Essa melhoria sustentada pode ser atribuída à lise dos adipócitos induzida pelo tratamento com ATX-101, seguida pela resposta inflamatória e subsequente remodelação tecidual e produção de neocolágeno na região submentoniana, processos que ocorrem ao longo de um período prolongado de meses.

No contexto da utilização do desoxicolato na região abdominal, Reeds et al., 2013 foram capazes de comprovar que as injeções de PC-DC apresentam eficácia na redução tanto da quantidade quanto da espessura da gordura abdominal em mulheres adultas saudáveis, sem causar efeitos colaterais graves. No entanto, diferentemente dos artigos relacionados à área submentoniana, os autores ressaltam que o perfil ideal para a realização da técnica injetável é de pessoas dispostas a tratar pequenas áreas de excesso de gordura localizada, corrigir irregularidades de contorno ou assimetrias após lipoplastia, sugerindo que na área corporal ele não é efetivo para grandes quantidades de gordura. Os autores destacam ainda que é importante ressaltar aos pacientes que os resultados desejados podem levar vários meses para serem alcançados.

No estudo de Salti et al. (2007), foi concluído que ambos os tratamentos (fosfatidilcolina e desoxicolato) foram igualmente eficazes no combate à gordura localizada, com resultados moderados. Observou-se que o desoxicolato de sódio apresentou uma resolução pós-operatória mais lenta, indicando que ele pode ser suficiente para destruir as células adiposas, enquanto a fosfatidilcolina pode ser

útil para emulsificar a gordura localizada posteriormente. Ambos os tratamentos

foram considerados seguros a curto prazo nas doses utilizadas, sendo os efeitos colaterais mais comuns locais e leves, porém mais pronunciados nos pacientes que receberam desoxicolato (Salti et al., 2007).

Através de seu estudo, Yagima-Odo et al. (2007) constataram que o desoxicolato provoca uma reação inflamatória na gordura subcutânea humana, resultando na quebra dose-dependente de adipócitos, acompanhada de dor aguda e fibrose. Não foram observados efeitos sistêmicos. Os autores ressaltam a importância de novas pesquisas para estabelecer a relação ideal entre dose, resultado, frequência de aplicação e segurança a longo prazo (Yagima-Odo et al., 2007).

No que diz respeito às diferentes concentrações do medicamento injetável Ascher et al., 2014, Goodman et al., 2021 e Rzany., 2014 demonstraram que ambos os

grupos de dose de ATX-101 apresentaram eficácia estatisticamente significativa. Os autores confirmam que o ATX-101 é uma opção injetável minimamente invasiva, eficaz e bem tolerada para reduzir a gordura submentoniana, em todas as concentrações utilizadas: 0,5%, 1,0% e 2,0%.

Ademais, Behr et al. 2020 e Dayan et al. 2018, demonstraram através de seus estudos que a dosagem adequada e um número de sessões necessárias para

alcançar uma melhora satisfatória do perfil (queixo e face) dependem da quantidade/gravidade de gordura submental de cada paciente, bem como da resposta de cada um ao tratamento e seus objetivos em relação ao tratamento, para o sucesso do ATX-101 na prática clínica.

A segurança foi avaliada com base nos relatos de EAs, e os resultados indicaram que a maioria dos eventos foi considerada de gravidade leve a moderada, transitórios e relacionados ao local da injeção, o que está em consonância com o seu mecanismo de ação na lise de adipócitos. Os EAs estão associados à resposta inflamatória desencadeada pela injeção, caracterizados por sintomas como edema, dor, eritema e hematoma, bem como a sensação de anestesia e parestesia no local da aplicação (Humphrey et al., 2021). Portanto, aqueles que passam pelo tratamento com ácido desoxicólico devem estar cientes da possível ocorrência de EAs.

No que diz respeito à relação entre a concentração da dose terapêutica administrada e a ocorrência de EAs, é possível constatar que as concentrações de 1,0% e 2,0% resultam em escores médios de dor superiores em comparação com o ATX-101 0,5% (Goodman et al., 2021). Nos estudos de Ascher et al., 2014 e Yagima-Odo et al., 2007, foi relatada a presença de fibrose. No estudo de Ascher et al., 2014, foi observado que a duração média desse EA foi maior no grupo que recebeu ATX 2 mg/cm² (21 dias) em comparação com o grupo que recebeu ATX-101 1 mg/cm² (15 dias). Os achados revelam que a utilização de concentrações mais elevadas está correlacionada com a ocorrência de EAs de maior duração e intensidade, sugerindo uma relação entre a concentração do

injetável e a extensão dos efeitos indesejados.

Além disso, é crucial considerar a concentração da dose administrada e o número de sessões necessárias para alcançar o objetivo estético desejado. Diversos elementos, como a gravidade da gordura localizada, a resposta do paciente ao tratamento e os objetivos estéticos individuais, irão determinar o plano de tratamento personalizado para cada paciente.

Em geral, a concentração utilizada nos estudos foi de 2,0%. Os estudos de Goodman et al. (2021), Ascher et al. (2014) e Rzany et al. (2014) propuseram o uso de concentrações diferentes do agente injetável nos pacientes, revelando que ambos os grupos tratados com diferentes concentrações demonstraram eficácia, segurança e boa tolerabilidade. Quanto à flacidez da pele, na maioria dos pacientes, ela permaneceu inalterada independentemente da concentração utilizada.

A redução de gordura por meio da aplicação de injeções de ácido desoxicólico é possível. A possibilidade de redução de gordura por meio da administração deste injetável está sendo investigada em estudos que fornecem dados abrangentes sobre a eficácia real desse composto, sua segurança, a duração dos efeitos, bem como aspectos farmacológicos e farmacocinéticos.

Além disso, essas pesquisas exploram as particularidades do tratamento e o público alvo adequado para essa modalidade de intervenção, bem como analisam os possíveis motivos pelos quais os pacientes optam por esse método, sendo comumente motivados pela busca por opções menos invasivas e também pela

consideração do custo do procedimento.

Em termos gerais, esta pesquisa forneceu informações a fim de melhor compreender a redução de gordura com o uso do ácido desoxicólico injetável. Além disso, contribuir para o entendimento da eficácia e segurança desse método, seu público-alvo adequado e a disseminação de informações relevantes, considerando a crescente popularidade de abordagens alternativas minimamente invasivas nos dias atuais.

Novas pesquisas são necessárias para contribuir com um maior embasamento e uma compreensão mais aprofundada dos resultados obtidos com o uso do desoxicolato corporal. Seria interessante novos estudos que enfatizem a eficácia, a durabilidade do efeito, segurança a curto e longo prazo, frequência de aplicação, a melhor dose-resposta e público alvo, tendo em vista a escassez de informações na literatura existente. Apesar da comprovação da capacidade do desoxicolato em promover a lise dos adipócitos por si só, sugere-se também investigação específicas sobre sua atuação exclusiva na região abdominal e na lipodistrofia ginóide, uma vez que dois dos três artigos selecionados mencionaram a combinação do ácido desoxicólico com a fosfatidilcolina. Os estudos sobre o tratamento na região do abdômen e lipodistrofia ginóide apresentaram uma amostragem limitada, com um total de 80 participantes, o que é uma limitação importante a ser considerada em comparação aos estudos sobre a gordura submental.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura mostra que o ácido desoxicólico é uma opção eficaz e segura para redução de gordura submentoniana, embora apresente EAs. Para redução de gordura corporal, os estudos sugerem que ele é útil para tratar pequenas áreas de excesso de gordura.

Por ser caracterizado por sua natureza não cirúrgica e minimamente invasiva, esse procedimento torna-se atraente para muitos pacientes, pois oferece benefícios significativos em termos de conforto e tempo de recuperação mais curto.

Os estudos que avaliaram o seu uso revelaram que os EAs são em sua maioria leves a moderados, transitórios e comumente associados ao local da injeção, que são consistentes com o mecanismo de ação adipocitolítico do desoxicolato. Contudo, esses EAs podem ser atenuados por uma série de medidas simples, como compressa fria e anestésicos tópicos.

Ademais, é possível observar que a administração de volume adequado do injetável e o número apropriado de sessões de tratamento (que dependem da gravidade do excesso de gordura, do objetivo estético, da satisfação do paciente com sua aparência e resposta de cada um ao tratamento) são essenciais para o sucesso do procedimento.

A principal limitação do presente estudo foi a escassez de pesquisas sobre a ação exclusiva do desoxicolato na região abdominal, ainda que o medicamento promova uma resposta inflamatória local e a lise das células adiposas, não se pode afirmar

SIMPAP

Simpósio de Pesquisa, Extensão e Inovação do Paraná

Realização



Núcleo de
Empreendedorismo,
Pesquisa e Extensão
Integrado

Apoio



FUNDAÇÃO
ARAUCÁRIA
Apoio ao Desenvolvimento Científico
e Tecnológico do Paraná

com certeza a redução significativa de gordura abdominal. É necessário destacar a escassez de pesquisas nessa área específica, sendo que a maioria dos estudos disponíveis se concentra na região submentoniana. Assim sendo, evidenciamos essas limitações e ressalta-se a importância e necessidade da realização de mais pesquisas nesse contexto para melhor compreensão dos resultados.

REFERÊNCIAS

- ASCHER, B.; HOFFMANN, K.; WALKER, P.; LIPPERT, S.; WOLLINA, U.; HAVLICKOVA, B. Efficacy, patient-reported outcomes and safety profile of ATX-101 (deoxycholic acid), an injectable drug for the reduction of unwanted submental fat: results from a phase III, randomized, placebo-controlled study. **Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology**, v.28 n.12, p.1707-1715, 2014.
- BEHR, K., KAVALI, C. M., MUNAVALLI, G., TELLER, C. F., YOELIN, S., BRESHEARS, L., & SANGHA, S. ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection) Leads to Clinically Meaningful Improvement in Submental Fat: Final Data From CONTOUR. **Dermatologic Surgery**, v.46, n.5, p.639–645, 2020.
- BRUGIOLO, A. S. S., SANTOS, E. R., RIBEIRO, P. C. S., & CARNAÚBA, F. R. N. Insatisfação corporal e procedimentos estéticos em estudantes universitários. **Fisioterapia e Pesquisa**, v.28, n.4, p.449-454, 2021.
- DAYAN S.H., SCHLESSINGER J., BEER K., DONOFRIO L. M., JONES D. H., HUMPHREY S., CARRUTHERS J., LIZZUL P. F., GROSS T. M., BEDDINGFIELD F. C., SOMOGYI C. Efficacy and Safety of ATX-101 by Treatment Session: Pooled Analysis of Data From the Phase 3 REFINE Trials. **Aesthet Surg J**, v.38, n.9, p.998-1010, 2018.
- DOVER J.S., KENKEL J.M., CARRUTHERS A., LIZZUL P.F., GROSS T.M., SUBRAMANIAN M., BEDDINGFIELD F. C. Management of Patient Experience With ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection) for Reduction of Submental Fat. **Dermatologic Surgery**, v.42, n.1, p.S288-S299, 2016.
- 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. **Dermatologic Surgery**, v.44, n.11, p.1477-1479, 2018.
- DUNICAN, K.C.; PATEL, D. K. Deoxycholic Acid (ATX-101) for Reduction of Submental Fat. **Annals of Pharmacotherapy**, v.50, n.10, p. 855–861, 2016.
- GLOGAU, R. G.; GLASER, D. A.; CALLENDER, V.D.; YOELIN, S.; DOVER, J. S.; GREEN, J.B.; BRESHEARS, L.; BOWEN, B. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3b Study of ATX-101 for Reduction of Mild or Extreme Submental Fat. **Dermatologic Surgery**, v.45, n.12, p.1531–1541, 2019.
- GOODMAN, G. J., SPELMAN, L. J., LOWE, N., BOWEN, B. Randomized, Placebo-Controlled Phase 1/2 Study to Determine the Appropriate ATX-101 Concentration for Reduction of Submental Fat. **Dermatologic Surgery**, v.47, n.8, p.1065-1070, 2021.
- HERSANT, B., CALMON, A., & MENINGAUD, J. P. L'utilisation de l'acide désoxycholique (ATX-101) en médecine esthétique: un traitement prometteur. *Revue de Stomatologie. Chirurgie Maxillo-Faciale et de Chirurgie Orale*, v.116, n.6, p.350–352, 2015.
- HUMPHREY, S., COHEN, J. L., BHATIA, A. C., GREEN, L. J., GREEN, J. B., & BOWEN, B.

Improvements in Submental Contour up to 3 Years After ATX-101: Efficacy and Safety Follow-up of the Phase 3 REFINE Trials. **Aesthetic Surgery Journal**, v.41, n.11, p.1592-1539, 2021.

HUMPHREY S., SYKES J., KANTOR J., BERTUCCI V., WALKER P., LEE D. R., LIZZUL P. F., GROSS T. M., BEDDINGFIELD F. C. ATX-101 for reduction of submental fat: A phase III randomized controlled trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.75, n.4, p.788-797.e7, 2016.

JONES, D. H., CARRUTHERS, J., JOSEPH, J. H., CALLENDER, V. D., WALKER, P., LEE, D. R., ... BEDDINGFIELD, F. C. REFINE-1, a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial With ATX-101, an Injectable Drug for Submental Fat Reduction. **Dermatologic Surgery**, v.42, n.1, p.38-49, 2016.

KUTLUBAY, Z. Evaluation of mesotherapeutic injections of three different combinations of lipolytic agents for body contouring. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v.13, n.4, p.142-153, 2011.

MACEDO, A.C.B.; CUNICO, F.; SASSI, L.; ALBUQUERQUE, J.; BORGES, F. Efeitos da aplicação da corrente polarizada e da iontoforese na gordura localizada em mulheres. **Fisioterapia em Movimento**, v. 26, n.3, p.657-664, 2013.

PALM M. D., SCHLESSINGER J., CALLENDER V. D., FAGIEN S., BEER K., MAGANTE S., SANGHA S. Final Data from the Condition of Submental Fullness and Treatment Outcomes Registry (CONTOUR). **J Drugs Dermatol**, v.18, n.1, p.40-48, 2019.

PATEL, S; KRIDEL, R. Current Trends in Management of Submental Liposis.. A Pooled Analysis and Survey. **JAMA Facial Plastic Surgery**, v.20 n.3, p.202-206, 2017.

REEDS, D.N.; MOHAMMED, B.S.; KLEIN, S.; BOSWELL, C.B.; YOUNG, V.L. Metabolic and structural effects of phosphatidylcholine and deoxycholate injections on subcutaneous fat: a randomized, controlled trial. **Aesthetic Surgery Journal**, v.33, n.3, p.400-408, 2013.

ROTUNDA, A. M., WEISS, S. R., & RIVKIN, L. S. Randomized Double-Blind Clinical Trial of Subcutaneously Injected Deoxycholate Versus a Phosphatidylcholine-Deoxycholate Combination for the Reduction of Submental Fat. **Dermatologic Surgery**, v.35, n.5, p.792-803, 2009.

RZANY, B., GRIFFITHS, T., WALKER, P., LIPPERT, S., MCDIARMID, J., & HAVLICKOVA, B. Reduction of unwanted submental fat with ATX-101 (deoxycholic acid), an adipocytolytic injectable treatment: results from a phase III, randomized, placebo-controlled study. *British Journal of Dermatology*, v.170, n.2, p.445-453, 2014.

SALTI, G., GHERSETICH, I., TANTUSSI, F., BOVANI, B., & LOTTI, T. Phosphatidylcholine and Sodium Deoxycholate in the Treatment of Localized Fat: A Double-Blind, Randomized Study. **Dermatologic Surgery**, v.34, n.1, p.60-66, 2007.

YAGIMA ODO, M. E., CUCÉ, L. C., ODO, L. M., & NATRIELLI, A. Action of Sodium Deoxycholate on Subcutaneous Human Tissue: Local and Systemic Effects. **Dermatologic Surgery**, v.33, n.2, p.178-189, 2007.

Anexo A- Caracterização dos artigos definidos para a revisão

Título	Autor/ano	Tipo de estudo	Nº de pacientes	Objetivo e tratamento
Improvements in Submental Contour up to 3 Years After ATX-101: Efficacy and Safety Follow-Up of the Phase 3 REFINE Trials	Humphrey et al. (2021)	Estudo multicêntrico, duplo-cego, de longo prazo, de seguimento.	224 pacientes	Objetivo: avaliar segurança e manutenção do efeito. Tratamento: ≤6 sessões com ATX-101 (a cada 28 ± 5 dias) Após o último tratamento com o ATX-101, foram realizadas 3 visitas de acompanhamento, ocorrendo respectivamente em 1 ano, 2 anos e 3 anos.
Reduction of Submental Fat Continues Beyond 28 Days After ATX-101 Treatment: Results From a Post hoc Analysis	Dover et al. (2018)	Análise post hoc, estudo de fase 3b.	68 pacientes (total) 49: gordura submental moderada 19: gordura submental grave	Objetivo: analisar eficácia. Tratamento: único tratamento com ATX-101 injeções subcutâneas de 0,2 mL com 1 cm de distância pré-platismal •Indivíduos com gordura submental moderada receberam 6 mL de ATX-101, e •Indivíduos com gordura submental grave receberam 8 mL.
Randomized, Placebo-Controlled Phase 1/2 Study to Determine the Appropriate ATX-101 Concentration for Reduction of Submental Fat	Goodman et al. (2021)	Estudo de fase 1 e 2, randomizado e controlado por placebo.	84 pacientes	Objetivo: análise do efeito de diferentes concentrações de ATX-101. Tratamento: 20 pacientes: concentração de 0,5%, 20 pacientes: concentração de 1,0%, 22 pacientes: concentração de 2,0% e 22 pacientes: placebo. 4 tratamentos a cada 28 dias.

ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection) Leads to Clinically Meaningful Improvement in Submental Fat: Final Data From CONTOUR	Behr et al. (2020)	Estudo prospectivo e não intervencionista realizado entre junho de 2015 e dezembro de 2016.	1.000 pacientes	Objetivo: relatar a eficácia, características do tratamento e segurança. Tratamento: Volume médio de ATX-101 injetado em cada tratamento 6,5 mL (3,3 frascos de 2 mL).
A Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3b Study of ATX-101 for Reduction of Mild or Extreme Submental Fat	Glogau et al. (2019)	Estudo randomizado e controlado por placebo.	Adultos com gordura submentoniana leve ou extrema.	Objetivo: avaliar a eficácia e segurança. Tratamento: ≤6 tratamentos com ATX-101 ou placebo.
Final Data from the Condition of Submental Fullness and Treatment Outcomes Registry (CONTOUR)	Palm et al. (2019)	Estudo observacional prospectivo.	1.029 pacientes	Objetivo: avaliar diferentes métodos para redução de gordura submentoniana. Tratamento: De 676 pacientes submetidos ao tratamento, 570 foram tratados com ATX-101, 77 com dispositivos baseados em energia, 23 com lipoaspiração cirúrgica, 5 com lipoaspiração a laser e 9 com outros tratamentos.
Efficacy and Safety of ATX-101 by Treatment Session: Pooled Analysis of Data From the Phase 3 REFINE Trials	Dayan et al. (2018)	Estudo de ensaio REFINE 1 e 2.	1.022 pacientes	Objetivo: avaliar eficácia e segurança. Tratamento: até 6 sessões de tratamento com ATX-101 (2 mg/cm ²) ou placebo, um máximo de 10 mL administrados por meio de injeções de 0,2 mL.
REFINE-1, a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial	Jones et al. (2016)	Estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por	506 pacientes	Objetivo: relatar a eficácia e segurança. Tratamento: injeções de ATX-101 ou placebo na gordura pré-platismal.

With ATX-101, an Injectable Drug for		placebo, de fase 3.		≤10 mL (100mg) de injeções de 0,2 mL espaçadas de
--------------------------------------	--	---------------------	--	---

Submental Fat Reduction				1,0 cm, 6 tratamentos com 28,5 dias entre as sessões.
Efficacy, patient-reported outcomes and safety profile of ATX-101 (deoxycholic acid), an injectable drug for the reduction of unwanted submental fat: results from a phase III, randomized, placebo-controlled study	Ascher et al. (2014)	Ensaio clínico de fase III multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos.	360 pacientes	Objetivo: avaliar a eficácia e segurança do ATX-101 por sessão de tratamento. Tratamento: os pacientes receberam no máximo 10 mL de um dos dois regimes de dose fixa de ATX-101 (1 mg/cm ² ou 2 mg/cm ²) ou placebo injetados por via subcutânea diretamente na gordura submentoniana em até quatro sessões de tratamento, intervalo de aproximadamente 28 dias.
Reduction of unwanted submental fat with ATX-101 (deoxycholic acid), an adipocytolytic injectable treatment: results from a phase III, randomized, placebo-controlled study	Rzany et al. (2014)	Estudo de fase III, duplo-cego, controlado por placebo.	363 pacientes	Objetivo: avaliar eficácia e segurança do ATX-101 para a redução de gordura submentoniana indesejada. Tratamento: os pacientes receberam até 10 mL do medicamento do estudo por sessão de tratamento, até quatro sessões, acompanhamento de 12 semanas. As injeções foram administradas em um volume de 0,2 mL por injeção.
Management of Patient Experience With ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection) for Reduction of Submental Fat	Dover et al. (2016)	Estudo exploratório de Fase III, duplo-cego, de grupos paralelos.	83 pacientes	Objetivo: avaliar quatro padrões de gerenciamento dos eventos adversos comuns no local da injeção após uma única sessão de tratamento com ATX-101. Tratamento: os pacientes receberam ATX-101 2 mg/cm ² ou placebo e foram divididos entre 4 padrões:

				<p>Padrão 1: os sujeitos receberam a aplicação de compressa fria na área de tratamento;</p> <p>Padrão 2: além da aplicação de compressas frias, os indivíduos foram tratados com lidocaína tópica e lidocaína injetável</p>
--	--	--	--	---

				<p>contendo epinefrina;</p> <p>Padrão 3: além das intervenções do Padrão 2, os sujeitos receberam loratadina e ibuprofeno;</p> <p>Padrão 4: Os sujeitos receberam as mesmas intervenções no Padrão 3, além da aplicação de uma alça de queixo.</p>
ATX-101 for reduction of submental fat: A phase III randomized controlled trial	Humphrey et al. (2016)	Estudo de fase III (REFINE-2), randomizado, duplo-cego e controlado por placebo entre 2012 e 2013.	258 pacientes	<p>Objetivo: avaliar a eficácia e segurança do ATX-101.</p> <p>Tratamento: pacientes foram randomizados 1:1 para receber ATX-101 (dose: 2 mg/cm²) ou placebo, por meio de injeções subcutâneas na gordura pré-platismal. Os pacientes receberam 10 mL ou menos (≤ 100 mg) do medicamento por tratamento administrado em injeções de 0,2 mL.</p>
Metabolic and Structural Effects of Phosphatidylcholine and Deoxycholate Injections on Subcutaneous Fat	Reeds et al. (2013)	Estudo randomizado e aberto, conduzido em um centro privado de cirurgia estética ambulatorial.	13 pacientes	<p>Objetivo: avaliar os efeitos dos tratamentos com injeções de fosfatidilcolina e desoxicolato (PC-DC) na composição corporal.</p> <p>Tratamento: os pacientes receberam entre 2 e 4 tratamentos de injeção de PC-DC, espaçados por 8 semanas.</p>
Randomized Double-Blind Clinical Trial of Subcutaneously Injected Deoxycholate Versus a Phosphatidylcholine-De	Rotunda et al. (2009)	Estudo exploratório duplo-cego, randomizado, de centro único.	42 pacientes	<p>Objetivo: avaliar eficácia e segurança do desoxicolato sozinho em comparação da composição de PC-DC.</p>

<p>oxycholate Combination for the Reduction of Submental Fat</p>				<p>Tratamento: 28 indivíduos foram injetados na gordura submentoniana 1 mL de desoxicolato ou PC-DC e 14 indivíduos receberam 2 mL por tratamento. Os indivíduos receberam até 5</p>
--	--	--	--	--

				<p>tratamentos a cada quatro semanas.</p>
<p>Phosphatidylcholine and sodium deoxycholate in the treatment of localized fat: a double-blind, randomized study</p>	<p>Salti et al. (2008)</p>	<p>Estudo randomizado e duplo-cego.</p>	<p>37 pacientes</p>	<p>Objetivo: investigar se a fosfatidilcolina e o desoxicolato têm alguma eficácia na lipólise química.</p> <p>Tratamento: cada paciente recebeu injeções de uma preparação de PC-DC em um lado e desoxicolato de sódio no lado contralateral, sendo cada paciente o controle. Quatro tratamentos foram realizados a cada 8 semanas.</p>
<p>Action of sodium deoxycholate on subcutaneous human tissue: local and systemic effects</p>	<p>Yagima-Odo et al. (2007)</p>	<p>Estudo exploratório randomizado e controlado por placebo.</p>	<p>30 pacientes</p>	<p>Objetivo: estudar desoxicolato em tecido subcutâneo humano.</p> <p>Tratamento: 30 pacientes foram alocados em três grupos: o primeiro grupo (n=10) recebeu aplicações de soluções diluídas de desoxicolato de sódio (SD) a 1%, o segundo grupo (n=10) recebeu soluções diluídas em SD a 2,5% e o terceiro grupo (n=10) recebeu placebo. A preparação foi injetada a cada 14 dias durante um total de quatro sessões durante 8 semanas.</p>