

Eventos adversos e seu gerenciamento em pacientes com uso de ácido desoxicólico para tratamento da gordura submentoniana: uma revisão integrativa

Adverse events and their management of patients with the use of deoxycholic acid for the treatment of submental fat: uma integrative review

Eventos adversos y su manejo en pacientes que utilizan ácido desoxicólico para tratar la grasa submentonal: una revisión integrativa

Recebido: 10/05/2023 | Revisado: 21/05/2023 | Aceitado: 22/05/2023 | Publicado: 27/05/2023

Priscylla Sacramento Flexa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9146-7962>

Faculdade Cosmopolita, Brasil

E-mail: Priscylla@flexa@gmail.com

Simone Andrade de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2916-0926>

Faculdade Cosmopolita, Brasil

E-mail: siand.sousa@hotmail.com

Natasha Cristina Silva da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-8460>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: natashacsilva@gmail.com

Resumo

Objetivou-se apresentar evidências científicas e clínicas dos eventos adversos relatados em pacientes com uso de ácido desoxicólico para redução de adiposidade localizada na região submentoniana, bem como identificar e relatar o gerenciamento desses eventos. Este estudo foi conduzido no formato de uma revisão integrativa de literatura que realizou uma análise qualitativa dos artigos publicados nos últimos dez anos (2013-2022). Foram encontrados 116 achados com o cruzamento dos descritores e após o processo de identificação e triagem, foram selecionados 5 artigos científicos para compor esta pesquisa. Ao analisar os artigos elegidos, podemos observar a presença de eventos adversos na maioria dos pacientes com o uso do ácido desoxicólico, sendo relacionados principalmente ao procedimento de aplicação e relatam que estes foram leves a moderados, transitórios e resolvidos entre os tratamentos. Entretanto há um estudo que investigou a utilidade de anestésicos tópicos/injetáveis, analgésicos orais e anti-histamínico, compressão mecânica e terapia fria para melhorar o conforto do paciente no que diz respeito ao controle da dor, inchaço/edema e hematomas após o tratamento com esta substância. Pesquisas como estas precisam ser mais evidenciadas, pois constatou que a ocorrência de eventos adversos está relacionada com o processo inflamatório induzido, mas também pela capacidade em administrar a substância, além do profundo conhecimento da região anatômica. Há eventos adversos comuns, mas há ocorrência de eventos graves como alopecia, nódulos, necrose e paresia do nervo marginal mandibular. Visto isso, se destaca a falta de protocolos específicos de segurança e gerenciamento para o tratamento com esta substância.

Palavras-chave: Ácido desoxicólico; Lipólise; Eventos adversos; Tecido adiposo; Gordura subcutânea.

Abstract

The objective was to present scientific and clinical evidence of adverse events reported in patients using deoxycholic acid to reduce localized adiposity in the submental region, as well as to identify and report the management of these events. This study was conducted in the format of an integrative literature review that carried out a qualitative analysis of articles published in the last ten years (2013-2022). 116 findings were found by crossing the descriptors and after the identification and screening process, 5 scientific articles were selected to compose this research. When analyzing the selected articles, we can observe the presence of adverse events in most patients with the use of deoxycholic acid, being mainly related to the application procedure and reporting that these were mild to moderate, transient and resolved between treatments. However, there is one study that investigated the usefulness of topical/injectable anesthetics, oral analgesics and antihistamines, mechanical compression and cold therapy to improve patient comfort with respect to pain, swelling/edema and bruising after treatment with this substance. Researches like these need to be more evidenced, as it found that the occurrence of adverse events is related to the induced inflammatory process, but also to the ability to administer the substance, in addition to the deep knowledge of the anatomical region. There are common adverse events, but there are occurrences of serious events such as alopecia, nodules, necrosis and paresis of

the mandibular marginal nerve. In view of this, the lack of specific safety and management protocols for treatment with this substance stands out.

Keywords: Deoxycholic acid; Lipolysis; Adverse events; Adipose tissue; Subcutaneous fat.

Resumen

El objetivo fue presentar evidencia científica y clínica de eventos adversos reportados en pacientes que utilizan ácido desoxicólico para reducir la adiposidad localizada en la región submentoniana, así como identificar y reportar el manejo de estos eventos. Este estudio se realizó en el formato de una revisión integrativa de la literatura que realizó un análisis cualitativo de los artículos publicados en los últimos diez años (2013-2022). Fueron encontrados 116 hallazgos por cruce de descriptores y luego del proceso de identificación y tamizaje, fueron seleccionados 5 artículos científicos para componer esta investigación. Al analizar los artículos seleccionados, podemos observar la presencia de eventos adversos en la mayoría de los pacientes con el uso del ácido desoxicólico, siendo principalmente relacionados con el procedimiento de aplicación y reportando que estos fueron de leves a moderados, transitorios y resueltos entre tratamientos. Sin embargo, existe un estudio que investigó la utilidad de los anestésicos tópicos/inyectables, analgésicos orales y antihistamínicos, compresión mecánica y terapia de frío para mejorar la comodidad del paciente con respecto al dolor, hinchazón/edema y hematomas después del tratamiento con esta sustancia. Investigaciones como estas necesitan ser más evidenciadas, ya que encontraron que la ocurrencia de eventos adversos está relacionada con el proceso inflamatorio inducido, pero también con la capacidad de administrar la sustancia, además del conocimiento profundo de la región anatómica. Hay eventos adversos comunes, pero hay casos de eventos graves como alopecia, nódulos, necrosis y paresia del nervio marginal mandibular. Ante ello, destaca la falta de protocolos de seguridad y manejo específicos para el tratamiento con esta sustancia.

Palabras clave: Ácido desoxicólico; Lipólisis; Eventos adversos; Tejido adiposo; Grasa subcutánea.

1. Introdução

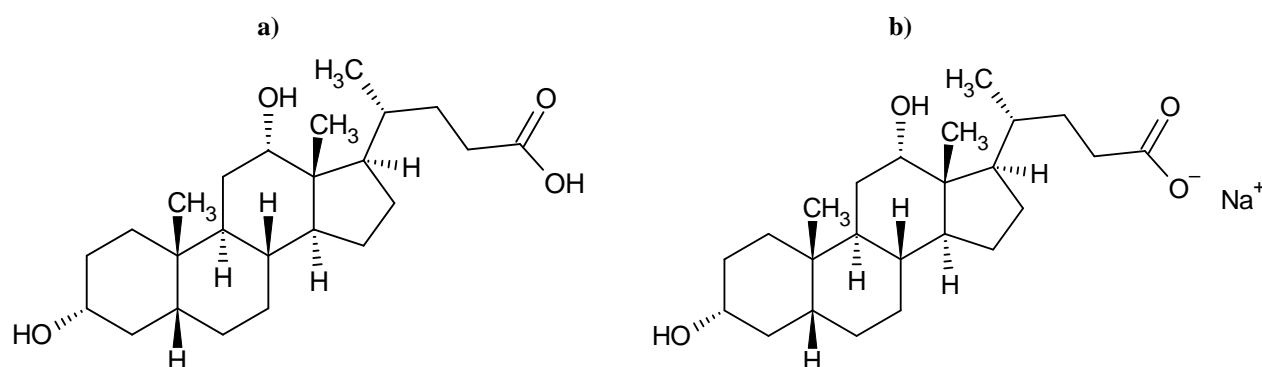
A pele é essencial para a sobrevivência humana, sendo o maior órgão do corpo humano apresenta características importantes como sendo uma das primeiras barreiras de defesa do sistema imune, age na regulação térmica, funções sensoriais e excretoras de substâncias do organismo. Sua estrutura é composta por três camadas complexas que realizam diferentes funções porém complementares, sendo elas: a epiderme, a derme e a hipoderme ou ainda, tela subcutânea (Locks et al., 2018). Não se diferenciando de outros órgãos a pele também sofre com a passagem do tempo, o processo de envelhecimento biológico dos indivíduos é interligado a diversos fatores predisponentes como genéticos e ambientais (Ferreira & Capobianco, 2016). O envelhecimento da pele é um processo biologicamente natural, complexo e contínuo, influenciado por causas multifatoriais intrínsecas e extrínsecas, envolvendo alterações biológicas, estruturais, funcionais e químicas. Fatores intrínsecos ou também chamado de cronológico é o desgaste natural do organismo determinado principalmente por fatores genéticos, estado hormonal e reações metabólicas, como estresse oxidativo, e a exemplo do desequilíbrio hormonal que ocorre especialmente em mulheres. Enquanto, os extrínsecos é o envelhecimento relacionado ao meio ambiente como poluição, radiação solar ultravioleta (UV), estilo de vida (exercício físico, alimentação), estresse fisiológico e físico, cuidados com a pele, dentre outros (Novais & De Souza, 2020).

Visto isso, nas últimas décadas, a sociedade tem se preocupado intensamente com a estética facial. À medida que o processo de envelhecimento cutâneo ocorre, aumenta-se o desejo de melhorar aspectos da face. Pois, é a região que pode notar-se principalmente os sinais do envelhecimento, tornando-se um dos motivos que levam as pessoas a buscarem recursos estéticos para diminuir os efeitos cronológicos e precoces. Efeitos como a ocorrência de manchas, rugas, flacidez, mudança na textura e quadralização da face, entre outros sinais visíveis do envelhecimento (Ferreira & Capobianco, 2016). A busca por produtos cosmeceúticos e procedimentos estéticos para retardar o envelhecimento da pele tem aumentado de forma exponencial no mercado, devido a demanda por tratamentos e soluções para a correção e prevenção dos indícios do envelhecimento na região facial. Pois, a estética facial tende a fornecer o equilíbrio e a harmonia da face e de suas ações. Esse conjunto pode definitivamente ajudar a elevar autoestima e trazer mais coesão entre a vitalidade interna e a aparência externa,

além de permitir uma melhor qualidade de vida, promovendo o bem-estar em geral dos pacientes (Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica [SBCP], 2017).

A gordura da região da face por sua vez, segue um processo natural de compartimentação levando a formação de bolsas de gordura na região infraorbital, a região do terço inferior da face no processo de envelhecimento leva à atenuação da sustentação dos ligamentos massetéricos, o que permite a platísmia (músculo superficial do pescoço) e a gordura sobrejacente da mandíbula migrem para a região do pescoço e se expanda para fora do rebordo mandibular, obscurecendo a definição da linha da mandíbula, formando as famosas papadas ou queixo duplo (Geremia et al., 2017). Essa disfunção estética leva à demandas por tratamentos estéticos não invasivos e invasivos não cirúrgicos que podem reduzir os depósitos de gordura facial de forma localizada e, dentre os tratamentos utilizados a intradermoterapia (mesoterapia) através da aplicação injetável no tecido adiposo subcutâneo na região da papada, com a substância ácido deoxicólico ($C_{24}H_{40}O_4$; ATX-101® e/ou KYBELLA® e/ou BELKYRA®; Figura 1.a) ou também comumente conhecida por seu derivado desoxicolato de sódio ($C_{24}H_{39}NaO_4$; Figura 1.b), é a mais realizada (Deeks, 2016). A substância consiste em um sal biliar secundário, que é derivado do ácido cólico, atuando na quebra das células adiposas, dissolvendo a gordura através do processo de *lise* celular, e tem sido amplamente utilizado no tratamento estético do excesso de gordura submentoniana para a definição do contorno mandibular (Park et al., 2019).

Figura 1 – Estrutura química do ácido deoxicólico (a) e desoxicolato de sódio (b).



Fontes: Autores (2023).

O ácido desoxicólico (DCA), um ácido biliar, emulsifica a gordura para absorção no intestino com capacidade de lise celular não seletiva e atua pela ruptura irreversível da membrana dos adipócitos causando adipocitólise. No entanto, a afinidade é menor em tecidos proteicos versus tecido adiposo. Portanto, o tecido adiposo é mais suscetível a DCA versus tecido circundante. A injeção de DCA (ATX-101; KYBELLA [Estados Unidos], BELKYRA [Canadá]; é uma formulação de DCA derivado sinteticamente, e aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para melhorar a aparência de convexidade ou plenitude moderada a grave associada com gordura submentoniana (Shridharani, 2017). Após a regulamentação conferida pela FDA em 2015 nos Estados Unidos, posteriormente na União Europeia pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a empresa Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda solicitou registro no Brasil do produto Belkyra (ácido desoxicólico), solução injetável para uso dermatológico, comercializado na forma de 10 mg/mL de ácido deoxicólico. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2018), concedeu o registro sanitário MS n° 1.0147.0185 para o medicamento Belkyra no Diário Oficial de União n° 48 em 12/03/2018, através da Resolução-RE n° 583 de 08/03/2018.

A eficácia e a segurança das injeções de DCA na área de gordura submental foram demonstradas em 4 ensaios randomizados controlados (RCTs) de fase 3 (Rzany et al., 2014; Acher et al., 2014; Jones et al., 2016; Humphrey et al., 2016). Os níveis lipídicos plasmáticos não mostram aumento significativo ao longo do tempo após o tratamento com ATX-101. O DCA não se acumula no tecido adiposo, devido à rápida depuração facilitada pela ligação de proteínas, que também atenua a ação do DCA em tecidos não ricos em lipídios, como músculos e ossos. ATX-101 demonstrou eficácia na redução da gordura submentoniana (SMF) com tolerabilidade apropriada nos estudos, e é a primeira formulação farmacológica adipocitolítica a ser investigada em estudos clínicos randomizados e controlados em larga escala, e com o perfil de segurança consistente com o procedimento de injeção e seu mecanismo de ação (Rzany et al., 2014; Humphrey et al., 2016). No geral, o tratamento com ATX-101 resultou em uma redução estatisticamente significativa na convexidade submentoniana e na quantidade de SMF, uma aparência visual significativamente melhorada da área submentoniana e, conseqüentemente, satisfação no processo de tratamento. O tratamento com ATX-101 teve um impacto positivo na qualidade de vida e bem-estar psicológico. Portanto, o ATX-101 representa um meio injetável invasivo, porém não cirúrgico, eficaz e bem tolerado para reduzir o SMF indesejado em pacientes que não são aptos ou não desejam se submeter a procedimentos cirúrgicos e ainda com o tempo de repouso extenso, como lipoaspiração e lifting de papada (Acher et al., 2014; Jones et al., 2016). RCTs são conhecidos por usar inclusão e exclusão rigorosas, critérios e protocolos de tratamento baseados em resultados, o que se torna a melhor fonte de evidência científica disponível e a melhor fonte de determinação da eficácia de uma intervenção. Mas a avaliação da experiência de tratamento na prática clínica diária é consideravelmente respeitável, tendo em vista que podem proporcionar o gerenciamento de complicações e intercorrências (Shridharani, 2017).

As injeções subcutâneas de composto que promovem a lipoclasia vêm sendo estudadas desde 2000. O mecanismo de ação do ácido desoxicólico além de promover a *lise* das membranas dos adipócitos, provoca também um processo inflamatório intenso na região aplicada, remodelamento o tecido conjuntivo, o que leva ao tratamento de gordura localizada em regiões específicas da pele. Além disso, geralmente o procedimento é bem tolerado, sendo relatado a ocorrência de poucos eventos adversos e ditos como comuns ao tratamento e aplicação com esta substância (Lemos et al., 2021; Pereira, Guedes, & De Magalhães, 2021). Para mais, mesmo sendo um tratamento invasivo não cirúrgico e bem tolerado, deve-se ter cuidado ao injetar o ácido desoxicólico, devido à proximidade das estruturas anatômicas subjacentes na região facial, como o nervo mandibular, visto que a substância pode causar lesão e promover disfunção muscular (Deeks, 2016). Nesse sentido o estudo tem como objetivo, apresentar evidências científicas e clínicas dos eventos adversos relatados em pacientes com uso de ácido desoxicólico para redução de adiposidade localizada na região submentoniana, bem como identificar e relatar o gerenciamento desses eventos, através de uma revisão integrativa de literatura.

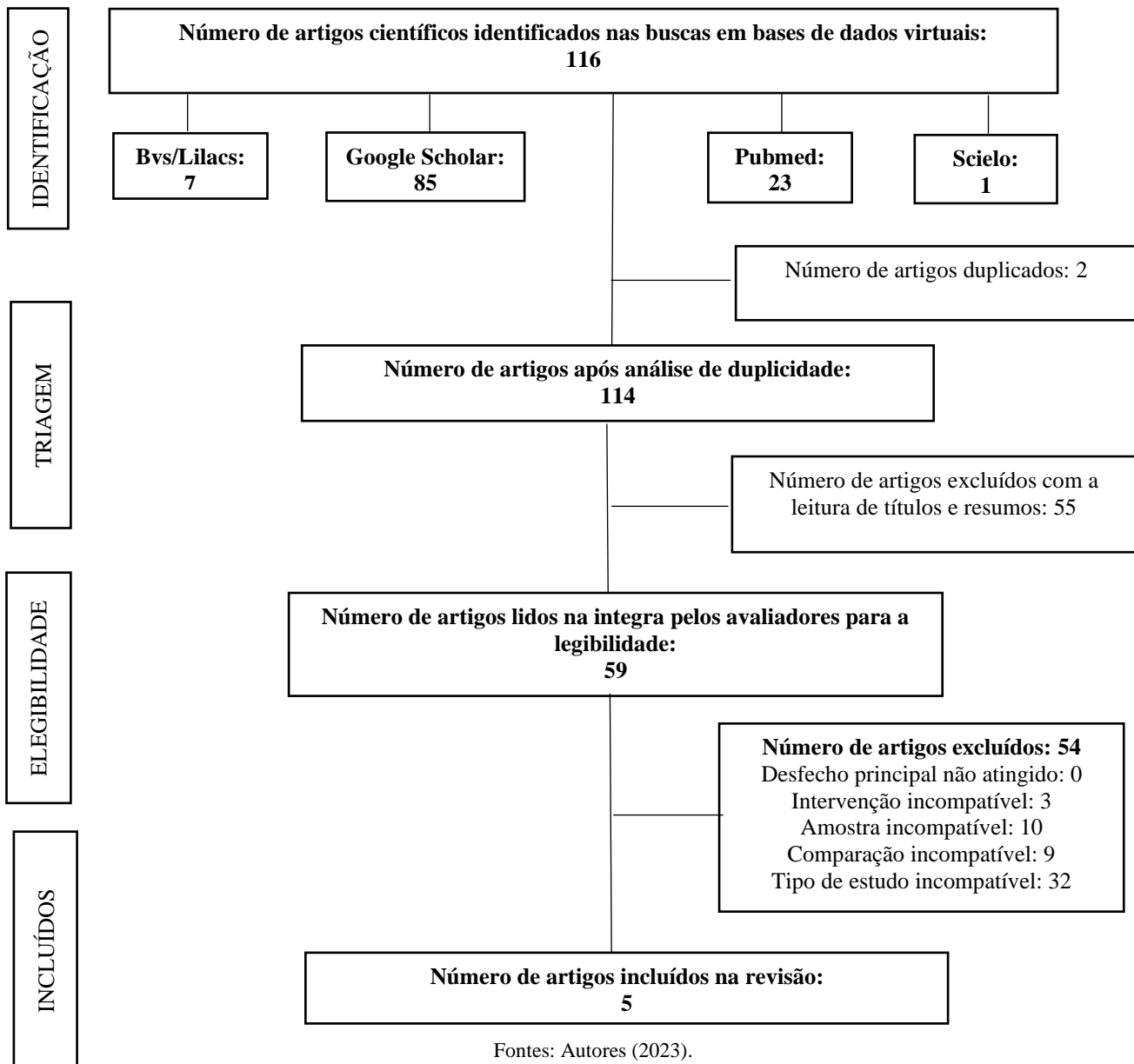
2. Metodologia

Trata-se de um estudo qualitativo, que apresenta como modelo metodológico uma revisão de literatura integrativa proposta por Mendes, Silveira, e Galvão (2008), utilizando-se da busca em bancos de dados eletrônicos: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Acadêmico, *National Library of Medicine* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a seleção dos artigos foi efetuada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), sendo identificados e utilizados os descritores: Ácido desoxicólico; Lipólise; Eventos adversos; Tecido adiposo; Gordura subcutânea. Ademais, na possibilidade de cruzamento entre os descritores foi utilizado entre eles o operador booleano “AND e OR” para garantir uma busca ampla.

Os critérios de inclusão consistiram em artigos que respeitassem o período de 10 anos (2013 a 2022), e que apresentavam o acesso livre à íntegra do seu conteúdo para leitura e síntese da revisão. Já os critérios de exclusão, consistiram

em artigos que requeriam o pagamento para o acesso de sua íntegra, artigos que não estivessem dentro do recorte de período proposto, que não se enquadravam dentro da temática proposta e ao objetivo da pesquisa, os que não possuem os descritores selecionados, monografias, dissertações e publicações anteriores a 2013. Os artigos científicos foram selecionados a partir das plataformas virtuais, e após a identificação se iniciou o processo de triagem e elegibilidade conforme apresentado na Figura 2, ao final 5 artigos foram incluídos como principais achados e apresentados claramente os seus dados em tabelas (Tabela 1 e 2).

Figura 2 – Fluxograma das etapas da seleção dos artigos.



3. Resultados e Discussão

As informações dos artigos selecionados foram organizadas em tabelas, percorrendo o título do artigo, autoria e ano de publicação, tipo de estudo e público do estudo (Tabela 1), procedimento e tratamento, síntese dos resultados e manejo das complicações e intercorrências (Tabela 2). Os artigos consistem em estudos científicos e clínicos conduzidos em seres humanos, que reúnem dados sobre os eventos adversos ocorridos durante o tratamento com ácido desoxicólico.

Tabela 1 – Caracterização dos artigos científicos definidos para esta revisão.

TÍTULO	AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	PÚBLICO DO ESTUDO
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 multicêntrico, fase 3, randomizado, duplo-cego, estudo de grupo paralelo controlado por placebo.	Pacientes (n = 362) com SMF moderado ou grave (grau 2 ou 3). Homens e mulheres não grávidas e não lactantes, com idade entre 18 e 65 anos, IMC > 30 kg/m ² e sem anormalidade.
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)	Estudo clínico de fase 3 multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Pacientes (n = 360) com SMF moderado ou grave (grau 2 ou 3). Homens e mulheres não grávidas e não lactantes, com idade de 18 a 65 anos, IMC ≤ 30 kg/m ² e sem anormalidade significativa em exames clínicos e laboratoriais.
ATX-101 for reduction of submental fat: A phase III randomized controlled trial	HUMPHREY et al. (2016)	Estudo clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Pacientes (n = 516) com SMF moderado ou grave (grau 2 ou 3). Indivíduos com idade entre 18 e 65 anos, IMC ≤ 40 kg/m ² e sem anormalidade, com peso corporal estável por 6 meses. Sem excesso de flacidez da pele e intervenção(ões) anterior(es) para tratar SMF, radiofrequência, lasers, peelings químicos ou preenchimentos no pescoço/queixo em 12 meses, injeções de toxina botulínica no pescoço/queixo dentro de 6 meses, ou história de lipoaspiração, cirurgia ou tratamento com agentes lipolíticos. E qualquer paciente com uma condição que o tornaria inadequado para ressonância magnética.
Management of Patient Experience With ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection) for Reduction of Submental Fat	DOVER et al. (2016)	Estudo exploratório de Fase 3b, duplo-cego, de grupos paralelos.	Pacientes (n = 83), entre 18 e 65 anos com gravidade da SMF classificada como 2 ou 3. IMC de ≤ 40 kg/m ² , peso corporal estável por pelo menos 6 meses, com alimentação e hábitos de exercício durante o curso do estudo. Sem histórico de alergia/hipersensibilidade aos componentes do medicamento do estudo, anti-histamínicos ou analgésicos tópicos, anestésicos locais ou epinefrina. Sem intervenções anteriores para redução de SMF ou participação em outros ensaios clínicos ATX-101, nem a administração de injeções de toxina botulínica dentro de 6 meses antes da randomização ou outros tratamentos na área do pescoço ou queixo dentro de 12 meses. Sem flacidez cutânea excessiva ou outras características que pode levar a um resultado esteticamente inaceitável (por exemplo, gordura subplatismal predominante, pele solta em pescoço ou área do queixo, bandas platismais proeminentes).
Early Experience in 100 Consecutive Patients With Injection Adipocytolysis for Neck Contouring With ATX-101 (Deoxycholic Acid)	SHRIDHARANI, (2017)	Estudo observacional, prospectivo, de braço único e de centro único.	Pacientes (n = 100), entre 18 e 80 anos. E sem outras causas potenciais de convexidade ou plenitude submentoniana (por exemplo, tireomegalia, adenopatia cervical, ptose submandibular e flacidez cutânea excessiva), infecção no local da injeção, uso prévio de agente lipolítico injetável, uso de anticoagulantes ou grávidas.

Legenda – SMF: Gordura submentoniana indesejada; IMC: Índice de massa corporal; EAs: Eventos adversos; TEAs: Eventos adversos emergentes do tratamento. Fonte: Autores (2023).

Tabela 2 – Caracterização dos artigos científicos definidos para esta revisão.

AUTOR/ANO	PROCEDIMENTO E TRATAMENTO	SÍNTESE DOS RESULTADOS	MANEJO DAS COMPLICAÇÕES E INTERCORRÊNCIAS
RZANY et al. (2014)	Pacientes com SMF moderado/grave foram randomizados para receber ATX-101 (1 ou 2 mg/cm ²) ou injeções de placebo em seu SMF pelo menos no máximo até quatro sessões de tratamento com intervalo de ~ 28 dias, com acompanhamento de 12 semanas. Estes receberam até 10 mL da droga do estudo por sessão de tratamento, e o número de sessões dependia da quantidade de SMF restante e da satisfação de cada paciente com a aparência de seu rosto e queixo. As injeções foram administradas por via subcutânea diretamente no SMF pré-platismal em um volume de 2 mL por injeção e espaçadas ~ 10 cm entre si usando uma grade para fornecer cobertura uniforme. Anestesia tópica foi fornecida, se necessário.	EAs emergentes foram relacionados ao tratamento, e entre os EAs com maior incidência, dor no local da injeção, inchaço, dormência, hematomas, eritema e endurecimento ocorreram com mais frequência nos grupos ATX-101 do que com placebo. Esses EAs foram transitórios e resolvidos dentro do intervalo de 28 dias entre os tratamentos. A duração média da dor foi de 10 dias para todos os grupos. O inchaço teve uma duração mediana de ~ 100 dias. Dormência e endurecimento geralmente resolvidos dentro de 17-25 dias após o tratamento. Maioria dos EAs foram leves ou moderados em intensidade. A exceção foi a dor no local da injeção ocorrendo durante e após as injeções, com maior proporção de pacientes que receberam ATX-101.	-
ASCHER et al. (2014)	A região da gordura pré-platimal e anatomia do pescoço, associada a região submentoniana foi avaliada e a área foi demarcada com caneta cirúrgica. Estes pacientes foram randomizados para receber ATX-101 1 ou 2 mg/cm ² ou placebo injetado em sua SMF por até quatro tratamentos ~ 28 dias de intervalo, com acompanhamento de 12 semanas. Durante cada sessão de tratamento, 0,2 mL por injeção de ATX-101 (1 mg/cm ² ou 2 mg/cm ²) ou placebo foi injetado por via subcutânea diretamente no SMF, usando uma grade para posicionar a injeção locais separados por 1,0 cm para obter uma distribuição uniforme.	Ambos os regimes de ATX-101 mostraram um perfil de segurança semelhante, com TEAEs variando de leve a grave em intensidade, mas sendo principalmente transitória e geralmente associada à área de tratamento. Dor no local da injeção, hematoma, inchaço, eritema, dormência e endurecimento foram os EAs mais frequentes e com uma curta duração, média de 1 dia para ambos os grupos ATX-101.	A atenuação da dor foi conseguida com preparações anestésicas tópicas e resfriamento com gelo. Para evitar a diluição de ATX-101 em área de tratamento, injeções locais de lidocaína foram geralmente evitadas, e foram administrados apenas a 15 e 12 pacientes dos grupos ATX-101 1 mg/cm ² e 2 mg/cm ² , respectivamente, em comparação com 14 pacientes no grupo placebo.
HUMPHREY et al. (2016)	Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber ATX-101 (potência da dose de 2 mg/cm ²) ou placebo (solução salina tamponada com fosfato preservada com álcool benzílico a 0,9%) por meio de injeções subcutâneas na gordura pré-platimal. Os pacientes receberam 10 mL ou menos (≤ 100 mg) da substância por tratamento administrado em injeções de 0,2 mL com uma agulha de 0,5 pol. de calibre 30 conectada a uma seringa de 1 mL com espaçamento de 1,0 cm usando uma grade.	A maioria dos EAs foram localizada no local da injeção em ambos os grupos, ATX-101 e placebo. A maioria dos EAs foi resolvido em 14 dias e quase todos resolvido ao final do estudo. As durações medianas da maioria dos EAs no local da injeção variavam no grupo ATX-101, exceto para nódulo, endurecimento e anestesia.	Lidocaína injetada e anti-inflamatórios não esteróides.
DOVER et al. (2016)	Indivíduos com SMF moderado a grave foram randomizados 4:1 dentro de cada paradigma para receber ATX-101 2 mg/cm ² ou placebo. No paradigma 1, os sujeitos receberam uma aplicação de compressa fria na área de tratamento. No Paradigma 2, além da aplicação compressa fria, os indivíduos foram tratados com lidocaína tópica e lidocaína injetável contendo epinefrina. No Paradigma 3, além das intervenções do Paradigma 2, os sujeitos receberam loratadina e ibuprofeno. Os sujeitos do Paradigma 4 receberam mesmas intervenções no Paradigma 3, mais aplicação de uma cinta de queixo. Todos os indivíduos receberam apenas 1 sessão de tratamento com a droga do estudo; a dose de ATX-101 foi padronizada com base na gravidade da SMF; indivíduos com classificação grau 2 no início do estudo receberam 6 mL de ATX 101	Pacientes tratados com ATX-101, o pico de dor ocorreu dentro de 1 a 5 minutos após tratamento, foi classificado como leve, diminuiu substancialmente dentro 15 minutos e diminuiu para sem dor no dia 1. Uso de lidocaína/epinefrina resultou em menor dor do que a compressa fria sozinha (17%). Adição de ibuprofeno e loratadina à anestesia local e a aplicação de frio diminuiu a dor em 40% em comparação com a compressa fria sozinha. O pico de inchaço/edema em pacientes tratados com ATX 101 foi “modesto” em todos os paradigmas. Inchaço/edema não foram atenuados pelas intervenções, incluindo ibuprofeno, loratidina e o uso de uma cinta de queixo. Hematomas associados com tratamento com ATX-101 ficou confinado à área de tratamento. Hematomas foi modestamente reduzido por lidocaína injetável com epinefrina.	Paradigma 1 (controle): aplicação de compressa fria química na área de tratamento por 10 minutos (63 minutos) antes do tratamento e 15 minutos (65 minutos) após o tratamento. Paradigma 2: análogo do paradigma 1, creme tópico de lidocaína a 4% foi aplicado (com ou sem curativo oclusivo) em toda a área de tratamento planejada por 45 minutos (65 minutos) antes tratamento, seguido de injeções de lidocaína a 1% com epinefrina (1:100.000) na área submentoniana por 25 minutos (65 minutos) antes do tratamento. Lidocaína com epinefrina (em injeções de 0,4 mL) foi administrado ao redor do perímetro da área de tratamento e em toda a área

(10 mg/mL; administrado em injeções de 0,2 mL) e indivíduos com classificação grau 3 receberam 8 mL de ATX-101. As injeções foram administradas no SMF com espaçamento de 1 cm usando uma seringa de 1 mL e uma agulha de calibre 30 de 0,5 polegada.

EAs no local da injeção foram responsáveis por quase todos (> 99%) eventos neste estudo, com todos os pacientes apresentando pelo menos 1 EA no local da injeção. Os EAs relatados com mais frequência foram dor/desconforto, inchaço/edema, endurecimento e hemorragia (ou seja, hematomas, equimose).

de tratamento em um padrão regular e a dose foi baseada na gravidade de SMF.

Paradigma 3: além das intervenções do paradigma 2, os pacientes receberam 10 mg de loratadina diariamente por 7 dias antes e 7 dias após o tratamento. Também receberam 600 mg de ibuprofeno em menos 1 hora antes do tratamento e continuou 3 vezes por dia durante 3 dias após o tratamento. No dia 3, o investigador determinou se o ibuprofeno deve ser continuado conforme necessário até o dia 7.

Paradigma 4: além de receber os tratamentos descritos no paradigma 3, os pacientes tinham uma cinta de queixo aplicado ~ 15 minutos após o tratamento por pelo menos 24 horas (64 horas). Salvo indicação em contrário pelo investigador, a cinta foi usada continuamente, exceto para remoção breve durante os procedimentos de estudo e banho. Na visita do dia 1, o investigador e o paciente decidiram continuar a usar a cinta de queixo até o terceiro dia. Com exceção dos agentes especificados para o paradigma ao qual o paciente foi designado, os pacientes não foram autorizados a receber tratamento com qualquer outro anti-histamínico, anestésico ou analgésico por um período de 7 dias antes e depois do tratamento.

SHRIDHARANI,
(2017)

Antes do tratamento, mudança percebida na anatomia do pescoço associada à plenitude submental foi avaliada, e a gordura pré-platismal dentro da área de tratamento foi identificado. Em seguida, a área de tratamento foi marcada com uma caneta cirúrgica e uma injeção de 1 cm grade foi aplicada para marcar os locais de injeção. A agulha (calibre 32) foi colocada em relação à mandíbula para evitar lesões nervo marginal mandibular (MMN; ramo motor do nervo facial) permitindo que o DCA seja injetado apenas na área alvo de tratamento de gordura submental. Os pacientes receberam injeções subcutâneas de DCA (2 mg/cm²; 10 mg/mL) na área submental (máximo de 6 sessões com intervalos de \geq 1 mês). A resposta ao tratamento foi avaliada 1 e 5 até 7 semanas após o tratamento usando a escala de classificação de gordura submentoniana relatada pelo médico (CR-SMFRS) e retrospectiva revisão independente de fotografia por 2 médicos.

Os pacientes foram avaliados quanto a EAs no local da injeção e outros eventos em cada visita de acompanhamento. Os pacientes relataram EAs por telefone ou visita à clínica. No grupo de sessão de tratamento único, náuseas, vômitos e dor de cabeça foram relatados em 1 paciente. Edema local, dormência e sensibilidade foram relatados. Os pacientes submetidos a várias sessões de tratamento apresentaram edema significativamente mais do que aqueles que tiveram uma única sessão. No entanto, nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos de tratamento na duração de dormência ou sensibilidade nos locais de injeção. Duração do local edema, dormência e locais de injeção sensíveis não diferem significativamente entre homens e mulheres. Paresia de MMN relatada em 2 pacientes no grupo de sessão única de tratamento, com tempos de recuperação de 17 e 22 dias. Hematomas pós-injeção foram relatados após 23 de 152 sessões, e alopecia transitória no local da injeção foi observado em 8 de 39 pacientes do sexo masculino.

Bolsas de gelo, analgesia oral, anestésico local tópico e anestésico local injetável foram usados antes e após o tratamento, conforme necessário.

Legenda – SMF: Gordura submentoniana indesejada; IMC: Índice de massa corporal; EAs: Eventos adversos; TEAEs: Eventos adversos emergentes do tratamento; MMN: Nervo marginal mandibular; DCA: Ácido desoxicólico. Fonte: Autores (2023).

Avaliar a eficácia e segurança do ATX-101 na redução de SMF indesejado, foi o objetivo do estudo de Rzany et al. (2014). Os EAs emergentes relacionados ao tratamento, foi de 50,8% dos pacientes que receberam placebo, em comparação com 90,8% e 95% dos pacientes recebendo ATX-101 de 1 e 2 mg/cm², respectivamente. Entre os EAs com maior incidência, dor no local da injeção, inchaço, dormência, hematomas, eritema e endurecimento ocorreram com mais frequência nos grupos ATX-101 do que com placebo. Esses EAs foram predominantemente transitórios e comumente resolvido dentro do intervalo de 28 dias entre os tratamentos. A duração média da dor foi de 10 dias para todos os grupos. O inchaço teve uma duração mediana de 90 e 100 dias para os grupos de ATX-101 de 1 e 2 mg/cm², e 30 dias para placebo. Dormência e endurecimento foram resolvidos dentro de 17-25 dias após o tratamento. A maioria foram leves ou moderados em intensidade no grupo placebo (57,4% dos pacientes) e nos grupos de tratamento com ATX-101 de 1 e 2 mg/cm² (67,2% e 65,2%, respectivamente). A exceção foi a dor no local da injeção ocorrendo durante e após as injeções, com maior proporção de pacientes que receberam ATX-101 (32,8% e 35,5% para 1 e 2 mg cm², respectivamente, vs. 10,7% para placebo) a intensidade grave (26,1% e 27,3%, respectivamente, vs. 0,8%).

No estudo de Ascher et al. (2014), o objetivo foi semelhante ao anterior citado (avaliar a eficácia e segurança farmacológica do ATX-101 para a redução da gordura submentoniana indesejada e sua superioridade sobre placebo). Ao analisar este estudo, podemos observar a presença de eventos adversos (EAs) na maioria dos pacientes. Estes eventos adversos relacionados ao ATX-101 foram geralmente relacionados ao procedimento de injeção, mas o estudo relata que estes foram transitórios e resolvidos entre os tratamentos (intervalo de 28 dias). Observa-se que a duração do edema, dormência e sensibilidade no local de aplicação não diferiram significativamente entre homens e mulheres. E endurecimento, incluindo fibrose, por exemplo, teve uma duração mediana de 15 e 21 dias do ATX-101 nos grupos de 1 mg/cm² e 2 mg/cm², respectivamente.

Sete pacientes relataram nove eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) como graves (um e dois pacientes do ATX-101 nos grupos 1 mg/cm² e 2 mg/cm², respectivamente, e quatro pacientes no grupo placebo). Alguns EAs não foram resolvidos no acompanhamento de 3 meses, sendo que um foi considerado um TEAE grave relacionado ao tratamento e foi classificado como lesão nervosa no local da injeção. Neste caso, infelizmente o paciente apresentou um sorriso assimétrico, possivelmente por lesão do ramo do nervo facial no lado direito do rosto, mas este paciente não necessitou de hospitalização ou tratamento adicional e este evento foi resolvido sem sequelas. Os autores reportam que a causa provavelmente foi por uma técnica de injeção incorreta. Além disso, sem alterações relevantes nos exames laboratoriais clínicos ou sinais vitais foram observados. O interessante que, a duração mediana dos eventos adversos foi menor na segunda, terceira e quarta sessões de tratamento, quando comparados com a primeira sessão, isso pode se dá pela confiança e tolerabilidade do paciente com as injeções, bem como a diminuição na quantidade de lise celular e na resposta do tecido com tratamentos posteriores devido à diminuição do SMF (Ascher et al., 2014).

Humphrey et al. (2016), avaliaram a eficácia e segurança do ATX-101, também. E reportaram que a maioria dos EAs foi localizada no local da injeção: 85,7% no grupo ATX-101 e 76,9% no grupo placebo. A maioria dos EAs foi resolvida em 14 dias (67,3% no grupo ATX-101 e 83,5% no grupo placebo) e quase todos foram resolvidos no final do estudo (96,8% e 96,6%, respectivamente). Os EAs no local da injeção foram relatados em 5% ou mais dos pacientes. Há incidência e a gravidade do inchaço/edema no local da injeção, hematomas e dor durante os 6 tratamentos. A duração média da maioria dos EAs no local da injeção variou de 3 a 15 dias no grupo ATX-101, exceto para nódulo (20 dias), endurecimento (26 dias) e anestesia (33 dias). No grupo placebo, as durações medianas variaram de 2 a 8 dias. EAs graves foram incomuns e nenhum foi relacionado ao medicamento do estudo. A parestesia do nervo mandibular marginal (MMN) ocorreu em 11 (4,3%) dos tratados com ATX-101 e 2 (0,8%) tratados com placebo, correspondendo a uma frequência de sessão relativa de 0,9% e 0,1%, respectivamente. A maioria dos eventos de parestesia do MMN foi leve ou moderada e todos foram temporários e resolvidos sem

sequelas. Um evento grave ocorreu em um paciente tratado com ATX-101 (resolvido em 85 dias), este paciente passou a receber tratamento adicional, respondeu bem e ficou satisfeito. A duração mediana dos eventos leves de paresia de MMN foi de 41 (intervalo 7-60) dias no grupo ATX-101 (n = 8) e 54,0 dias no grupo placebo (n = 1). Da mesma forma, para eventos moderados de paresia de MMN, as durações medianas foram de 56 (intervalo 52-61) dias (n = 2) e 115 dias (n = 1), respectivamente. Um evento de ulceração cutânea superficial leve ocorreu em um paciente tratado com ATX-101 (no dia do sexto tratamento) e resolvido em 23 dias. Disfagia associada ao volume de injeção ou inchaço pós-injeção/dor ocorreu em 6 (2,3%) dos tratados com ATX-101 e 1 tratado com placebo (0,4%) e durações medianas de disfagia foram de 2,5 dias no grupo ATX-101 e 1 dia no grupo placebo e resolveu sem sequelas

Dover et al. (2016), diferentemente em seu estudo, objetivou avaliar a eficácia em pacientes com diferentes paradigmas de gestão na mitigação da dor, inchaço/edema e hematomas associados ao tratamento com ATX 101, após uma única sessão. Os resultados deste estudo apoiam a segurança do ATX-101 para redução de SMF e relatam que dor e hematomas associados ao tratamento com ATX-101 podem ser amenizados por intervenções simples. EAs no local da injeção foram responsáveis por quase todos (> 99%) eventos neste estudo e de 416 EAs associados à área de tratamento após o tratamento com ATX-101, 354 (85%) foram leves, 46 (11%) foram moderados e 16 (4%) foram graves. Os eventos graves incluíram dor e/ou desconforto em 12 indivíduos e hemorragia (equimose) em 1 indivíduo. No grupo placebo, 45 (90%) dos EAs foram leves e 5 (10%) foram moderados. Casos de lesão do nervo marginal mandibular (sorriso assimétrico), ulceração da pele ou disfagia não foram reportados.

No que diz respeito ao processo inflamatório induzido pelo agente lipolítico, a presença de inchaço/edema contínuo e/ou inflamação local que inclui a infiltração de macrófagos para fagocitar lipídios e detritos celulares após a *lise* dos adipócitos, é esperado, devido ao mecanismo de ação do ATX-101. Neste estudo, EAs comuns no local do tratamento são observados com injetáveis faciais e foram caracterizados para ATX 101. Os resultados mostram que, na maioria dos pacientes, a dor pós-tratamento foi leve no pico de intensidade e descrito principalmente como sensível e dolorido por 4 horas. Uma combinação de gelo, lidocaína tópica/lidocaína injetável com epinefrina e ibuprofeno/loratadina pareceram ser os mais eficazes no controle da dor, enquanto a inclusão de epinefrina reduziu os hematomas de forma modesta. Ao investigar os grupos ATX 101, 64% dos pacientes ficaram satisfeitos com a aparência de seu rosto e queixo após o tratamento, 85% dos pacientes recomendariam este procedimento a um amigo, 88% concordariam em receber tratamentos adicionais, e 86% atribuíram nenhum efeito do tratamento do estudo em suas atividades diárias (Dover et al., 2016).

Surpreendentemente, este estudo investigou a utilidade de anestésicos tópicos/injetáveis, analgésicos orais e anti-histamínico, compressão mecânica e terapia fria para melhorar o conforto do paciente no que diz respeito ao controle da dor, inchaço/edema e hematomas após o tratamento com ATX-101. Os métodos explorados no estudo não tiveram um efeito sobre o inchaço. Mas há limitações deste estudo, que incluem o seu caráter exploratório e ao pequeno número de assuntos em cada paradigma. Portanto, conclusões definitivas não podem ser tiradas dele. No entanto, esses achados são sugestivos de que EAs no local da injeção são relatados com o tratamento com ATX-101 e podem ser facilmente gerenciados com métodos típicos usados para gerenciamento de EAs comuns associados a tratamentos faciais injetáveis (Dover et al., 2016).

O estudo de Shridharani (2017), teve como objetivo avaliar a experiência precoce de tratamento com injeção de ácido desoxicólico (DCA) em um ambiente de prática clínica. Vale reportar que, este é o primeiro estudo a descrever a experiência com injeções de DCA para reduzir gordura submentoniana em uma prática clínica ou instituição acadêmica nos Estados Unidos desde que o produto ficou disponível para uso. Notavelmente, o estudo avalia o início de sua experiência com resultados dos procedimentos e tratamentos após a administração de injeções de DCA para tratamento de gordura submentoniana indesejada, incluindo durações dos EAs como inchaço, dormência, sensibilidade e alopecia, tanto que 42 dos 100 pacientes retornaram para a segunda sessão de tratamento, sugerindo que quaisquer efeitos colaterais eram toleráveis,

gerenciável ou ambos. Edema local, dormência e sensibilidade ocorreu em 100% dos pacientes, em comparação, edema e dormência local foram relatados em 50% a 65% dos pacientes, possivelmente por causa de menos injeções por sessão, já que os estudos clínicos tratavam de gravidades maiores de SMF (grau 3). Curiosamente, os EAs relatados no estudo foram menores, porém semelhantes aos relatados nos estudos de Rzany et al. (2014), Ascher et al. (2014), Humphrey et al. (2016) e Dover et al. (2016).

Com base nos resultados do presente estudo, pacientes submetidos a este procedimento devem ter ciência que terão eventos adversos como edema, dormência e sensibilidade local, podendo durar um pouco mais de 1 semana, aproximadamente 4 semanas, e aproximadamente 3 a 4 dias, respectivamente, e ainda sem diferença substancial entre homens e mulheres. Por sinal, alopecia transitória leve no local da injeção foi observada em homens, em comparação com nenhum dos estudos clínicos aqui citados. Apesar de o estudo não citar o manejo com clareza dessa EAs, mas há relatos de monitoramento e solução durante o acompanhamento do estudo. Casos de endurecimento e fibrose não foram observados neste estudo, mas estavam em aproximadamente 20% dos pacientes em RCTs, possivelmente devido ao maior número de injeções por sessão para a dose total administrada neste estudo. Dos dois casos de parestesia do nervo marginal mandibular (MMN), os autores relatam que foi propositalmente tratado perto da papada, portanto, seria de se esperar que os pacientes teriam sinais compatíveis com parestesia bilateral, uma vez que doses iguais de DCA foram injetadas em plano subcutâneo bilateralmente. Pode-se supor que existam variantes anatômicas normais e, ao mesmo tempo, nível da papada, ramificação significativa do MMN pode ter existido nesses pacientes (Shridharani, 2017).

Afinal, as limitações deste estudo incluem população restrita (ou seja, único, prática privada), falta de grupo controle, avaliação da disposição do paciente para prosseguir o objetivo estético ideal e um acompanhamento exigente. No entanto, essas limitações representam cenários do mundo real na prática privada de clínicas de estética. Também em contraste com o cenário de ensaio clínico, onde uma resposta de tratamento esteticamente ideal é definida de forma agressiva, a resposta ao tratamento no mundo real é susceptível de ser influenciado por apreensões do profissional, variável de satisfação do paciente e custo. Coletivamente, os resultados sugerem que uma resposta inicial ao tratamento com o uso de baixa dose de DCA seguido por acompanhamento próximo e rotineiro do paciente é importante para gerenciamento de EAs e outras expectativas do paciente. Distribuir a dose e o volume de DCA em um maior número de injeções por sessão e evitar a injeção de DCA na pele pode reduzir EAs relacionados à pele e tornar o procedimento mais aceitável para os pacientes (Shridharani, 2017).

Por fim, a gordura submentoniana indesejada pode resultar em um perfil de queixo pouco atraente (papada ou queixo duplo) e insatisfação com a aparência. E a injeção de DCA é segura, bem tolerada e uma alternativa invasiva não cirúrgica para redução da gordura submentoniana permanente. É provável que os pacientes precisem de mais de 1 sessão para alcançar o objetivo estético desejado. O número de sessões adicionais de tratamento será influenciado por vários fatores, incluindo consenso entre profissional e paciente, resposta ao tratamento, julgamento do profissional e satisfação do paciente. O cuidado durante a colocação da agulha é essencial por conta da natureza lítica não seletiva do DCA, e os eventos estão relacionados com a dose (Shridharani, 2017). À parte, um estudo prospectivo, observacional e multicêntrico, avaliou a eficácia e segurança de uma solução injetável contendo desoxicolato de sódio 1,25%, utilizada como intralipoterapia em pacientes com várias formas e graus de gordura localizada em diversas áreas do corpo (Amore et al., 2018). Em vista disso, falta um método não cirúrgico aprovado e rigorosamente testado. Pois, a técnica apropriada é fundamental para entrega da substância na gordura localizada indesejada e para alcançar uma redução eficiente dos eventos adversos, mesmo que comuns (Ascher et al., 2014).

Nos procedimentos estéticos para a administração de tratamentos faciais injetáveis, o gerenciamento ideal dos EAs no local da injeção é um componente chave para o sucesso do tratamento, especialmente quando múltiplas sessões de tratamento ao longo do tempo são necessárias para o resultado desejado. Exceto para lidocaína incorporada nas formulações de preenchedores de tecidos moles que estão disponíveis para controle da dor, assim sendo, há escassez na literatura científica

para fornecer orientação adequadas aos profissionais sobre manejos a serem considerados para seus pacientes ao usar injetáveis faciais (Dover et al., 2016). O estudo de Fagien, McChesney, Subramanian, e Jones (2016), se propôs a tratar das questões do manejo e gerenciamento dos efeitos adversos, se propondo intervenções desde casos de dor e inchaço até casos mais graves, mas as intervenções propostas se tratam de algumas comumente utilizadas em tratamento de preenchedores faciais. Apesar dos benefícios no processo de lipólise, o tratamento utilizando o ATX-101 deve ser realizado por profissionais capacitados e com vasto conhecimento anatômico, além disso apesar de eventos adversos comuns relatados em todos os estudos devido ao processo inflamatório promovido, se deve utilizar o fármaco com cautela e com preparo em casos de reações adversas raras. Por conseguinte, no estudo de Lindgren e Welsh, (2020), relata-se a ocorrência de uma intercorrência grave, devido ao uso ATX-101 via injeção intra-arterial inadvertida, o qual foi revertido sem deixar sequelas, utilizando como protocolo para eventos semelhantes de comprometimento vascular.

4. Considerações Finais

Os estudos apreciados corroboram apontando a eficácia e a segurança do ácido desoxicólico para o tratamento da gordura submentoniana indesejada e relatam, porém, não aprofundam a ocorrência de eventos adversos comuns, leves e moderados, que são advindas do processo inflamatório promovido pela substância ou pela condução da aplicação, e infelizmente de forma superficial retratam como gerenciáveis. Os estudos que avaliaram o seu uso nos revelam que a ocorrência destes eventos adversos é transitória. Entretanto, deve-se considerar que existem eventos graves e que podem gerar intercorrências e se estender para outras regiões. Com isso, as complicações relatadas na literatura que são graves devido ao tratamento inadvertido se observam em casos de alopecia, nódulos, necrose tecidual e disfunção do nervo marginal mandibular. Contudo, a falta de protocolos específicos de segurança e gerenciamento em casos de eventos adversos é extremamente carente. Ademais, evidenciamos limitações e que estudos futuros são essenciais e necessários sobre esta temática, principalmente as que relatem medidas de mitigação. Portanto, ressalta-se, que apesar de comuns esses eventos, estes podem ser reduzidos por protocolos de manejo de complicações e intercorrências, conhecimento anatômico e aplicação correta da técnica praticada, pois é fundamental para a entrega adequada do ácido desoxicólico na gordura submentonina indesejada e para alcançar uma redução eficiente dos eventos adversos.

Referências

- Amore, R., Amuso, D., Leonardi, V., Leva, F., Sibaud, A. C., Guida, A., Costa, E., Terranova, F., Amodeo, V., & Gkritzalas, K. (2018). Evaluation of Safe and Effectiveness of an Injectable Solution Acid Deoxycholic Based for Reduction of Localized Adiposities. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 6(6), e1794. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001794>.
- ANVISA (2018). *Resultado da consulta de parecer Público de Avaliação do Medicamento Belkyra*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?nomeProduto=BELKYRA&substancia=269>.
- Ascher, B., Hoffmann, K., Walker, P., Lippert, S., Wollina, U., & Havlickova, B. (2014). 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 and Venereology: JEADV*, 28(12), 1707–1715. <https://doi.org/10.1111/jdv.12377>.
- Deeks, E. D. (2016). Deoxycholic Acid: A Review in Submental Fat Contouring. *American journal of clinical dermatology*, 17(6), 701–707. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0231-3>.
- Dover, J. S., Kenkel, J. M., Carruthers, A., Lizzul, P. F., Gross, T. M., Subramanian, M., & Beddingfield, F. C., 3rd (2016). Management of Patient Experience With ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection) for Reduction of Submental Fat. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.], 42 Suppl 1, S288–S299. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000908>.
- Fagien, S., McChesney, P., Subramanian, M., & Jones, D. H. (2016). Prevention and Management of Injection-Related Adverse Effects in Facial Aesthetics: Considerations for ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection) Treatment. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.], 42 Suppl 1, S300–S304. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000898>.
- Ferreira, N. R., & Capobianco, M. P. (2016). Uso do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. *Revista Científica UNILAGO*, 1(1), 1–10.

- Geremia, K., Fontanive, T., & Mascarenhas, M. (2017). O efeito do desoxicolato de sódio no tratamento da gordura localizada: estudo de revisão. *Ciência em Movimento*, 19(38), 83–87.
- Humphrey, S., Sykes, J., Kantor, J., Bertucci, V., Walker, P., Lee, D. R., Lizzul, P. F., Gross, T. M., & Beddingfield, F. C., 3rd (2016). ATX-101 for reduction of submental fat: A phase III randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(4), 788–797.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.028>.
- Jones, D. H., Carruthers, J., Joseph, J. H., Callender, V. D., Walker, P., Lee, D. R., Subramanian, M., Lizzul, P. F., Gross, T. M., & Beddingfield, F. C., 3rd (2016). REFINE-1, a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial With ATX-101, an Injectable Drug for Submental Fat Reduction. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.], 42(1), 38–49. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000578>.
- Lemos, R. L., Silva, K. C. da, Morais, J. C. M. de, Silva, H. R., Ribeiro, R. de S., & Borges, R. M. (2021). Intradermoterapia no tratamento de gordura localizada: revisão integrativa/ Intradermotherapy in localized fat treatment: integrative review. *Brazilian Journal of Development*, 7(12), 111349–111360. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n12-085>.
- Lindgren, A. L., & Welsh, K. M. (2020). Inadvertent intra-arterial injection of deoxycholic acid: A case report and proposed protocol for treatment. *Journal of cosmetic dermatology*, 19(7), 1614–1618. <https://doi.org/10.1111/jocd.13214>.
- Locks, F. (2018). POP-procedimento operacional padrão associado a anamnese para diferenciar pele íntegra de não íntegra na limpeza de pele: uma revisão. *Estética e Bem Estar-Tubarão*.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto-enfermagem*, 17, 758–764.
- Novais, M. D., & Souza, E. P. (2020). Utilização de Tratamentos Estéticos no Retardo do Envelhecimento Cutâneo: Revisão Integrativa / Use of Aesthetic Treatments to Delay Cutaneous Aging: Integrative Review. *Revista de psicologia*, 14(53), 950–961.
- Park, S. H., Hyun, M. R., & Kim, S. W. (2019). Effect of a Formulation Containing Low-Dose Sodium Deoxycholate on Local Fat Reduction. *Aesthetic plastic surgery*, 43(6), 1657–1662. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01514-2>.
- Pereira, I. M., Guedes, R., & Magalhães, M. de A. (2021). Particularidades do uso de injetáveis na redução de gordura localizada na face. *Aesthetic Orofacial Science*, 2(1), 49–60. <https://doi.org/10.51670/ahof.v2i1.43>.
- Rzany, B., Griffiths, T., Walker, P., Lippert, S., McDiarmid, J., & Havlickova, B. (2014). Reduction of unwanted submental fat with ATX-101 (deoxycholic acid), an adipocytolytic injectable treatment: results from a phase III, randomized, placebo-controlled study. *The British journal of dermatology*, 170(2), 445–453. <https://doi.org/10.1111/bjd.12695>.
- SBCP (2017). *Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica. Estética: procura por procedimentos não cirúrgicos aumenta 390%*. <http://www2.cirurgioplastica.org.br/2017/10/27/estetica-procura-por-procedimentos-nao-cirurgicos-aumenta-390/>.
- Shridharani S. M. (2017). Early Experience in 100 Consecutive Patients With Injection Adipocytolysis for Neck Contouring With ATX-101 (Deoxycholic Acid). *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.], 43(7), 950–958. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001133>.