

Universidade Federal de Uberlândia
Faculdade de Odontologia
Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Gabriel Santiago Giuglio Inocêncio

Ácido desoxicólico na redução da gordura submental: avaliação da eficácia, segurança e viés de patrocínio da indústria

Deoxycholic acid for submental fat reduction: assessment of efficacy, safety, and industry sponsorship bias

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Clínica Odontológica Integrada pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO-UFU)

Uberlândia
2022

Gabriel Santiago Giuglio Inocêncio

Ácido desoxicólico na redução da gordura submental: avaliação da eficácia, segurança e viés de patrocínio da indústria

Deoxycholic acid for submental fat reduction: assessment of efficacy, safety, and industry sponsorship bias

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Clínica Odontológica Integrada pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO-UFU)

Banca Examinadora:

Orientador: Prof. Dr. Luiz Renato Paranhos

Prof. Dr. Marcelo Caetano Parreira da Silva

Profa. Dra. Elizabeth Ferreira Martinez

Uberlândia
2022



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Odontologia				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, 402, PPGDONGO				
Data:	Dez de Junho de Dois Mil e Vinte e Dois	Hora de início:	14:00	Hora de encerramento:	15:38
Matrícula do Discente:	12012000008				
Nome do Discente:	Gabriel Santiago Giuglio Inocêncio				
Título do Trabalho:	Ácido desoxicólico na redução da gordura submental: avaliação da eficácia, segurança e viés de patrocínio da indústria				
Área de concentração:	Clínica Odontológica Integrada				
Linha de pesquisa:	Propriedades Físicas e Biológicas dos materiais Odontológicos e das estruturas dentais				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Propriedades Físicas e Biológicas dos materiais Odontológicos e das estruturas dentais				

Reuniu-se em Web Conferência pela plataforma Zoom, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Odontologia, assim composta: Professores Doutores: Marcelo Caetano Parreira da Silva (UFU); Elizabeth Ferreira Martinez (SLMandic); Luiz Renato Paranhos (UFU); orientador do candidato.

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Dr. Luiz Renato Paranhos, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.


A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(as) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):


Aprovado.


Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre


O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

 Documento assinado eletronicamente por Luiz Renato Paranhos, Professor(a) do Magistério Superior, em 10/06/2022, às 15:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 69, § 1º, do [Decreto nº 8.739, de 8 de outubro de 2013](#).

 Documento assinado eletronicamente por Marcelo Caetano Parreira da Silva, Professor(a) do Magistério Superior, em 10/06/2022, às 15:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 69, § 1º, do [Decreto nº 8.739, de 8 de outubro de 2013](#).

 Documento assinado eletronicamente por Elizabeth Ferreira Martinez, Usuário Externo, em 10/06/2022, às 16:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 69, § 1º, do [Decreto nº 8.739, de 8 de outubro de 2013](#).

 A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0 informando o código verificador 3676772 e o código CRC 0998EDA6.

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

I58 2022	<p>Inocência, Gabriel Santiago Giuglio, 1997- Ácido desoxicólico na redução da gordura submental: avaliação da eficácia, segurança e viés de patrocínio da indústria [recurso eletrônico] / Gabriel Santiago Giuglio Inocência. - 2022.</p> <p>Orientador: Luiz Renato Paranhos. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Odontologia. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.di.2022.328 Inclui bibliografia. Inclui ilustrações.</p> <p>1. Odontologia. I. Paranhos, Luiz Renato, 1975-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós- graduação em Odontologia. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU: 616.314</p>
-------------	---

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

DEDICATÓRIA

À Deus, pela vida e pelas bênçãos recebidas.

Aos meus pais, Clisomardem e Silvana, que são meu alicerce e sempre fizeram de tudo para que eu pudesse me desenvolver enquanto pessoa e profissional.

À minha parceira, Lanna, pelo companheirismo, amor e cumplicidade.

Ao meu sogro José Fernandes de Carvalho e minha sogra Silvia Rodrigues Bruno, por todo apoio e por me tratarem verdadeiramente como um filho.

Aos meus irmãos de vida, João Paulo Peres Campos, Luiz Henrique Barbosa Martins, Tiago Pereira de Faria e Maycon Douglas Martins.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Uberlândia no nome do Magnífico Reitor Professor Doutor Valder Steffen Júnior.

Ao Diretor da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, Professor Doutor Sérgio Vitorino Cardoso.

À Coordenadora do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, Professora Doutora Priscilla Barbosa Ferreira Soares.

Ao Professor Doutor Luiz Renato Paranhos, meu orientador, pela paciência, conhecimento, dedicação e amizade.

Aos Professores Marcelo Dias Moreira de Assis Costa, Daniela Meneses-Santos e Walbert de Andrade Vieira pela colaboração no trabalho.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia.

Aos colegas, professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia.

A todos aqueles que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
INTRODUÇÃO & REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
OBJETIVO	11
CAPÍTULO 1.....	12
INTRODUÇÃO	13
Protocolo e registro	14
Desenho do estudo e critérios de elegibilidade	14
Fontes de informação, pesquisa e seleção de estudos	15
Extração de dados.....	18
Risco de viés.....	18
Risco de viés de patrocínio da indústria.....	19
Síntese dos resultados e metanálise.....	19
Avaliação da certeza de evidência	19
RESULTADOS.....	20
Seleção dos Estudos	20
Característica dos Estudos.....	22
Risco de viés.....	30
Risco de viés de patrocínio da indústria.....	32
Síntese dos resultados e meta-análise.....	34
Parâmetros demográficos	34
Resultados de Eficácia.....	36
Resultados de Segurança	38
Certeza da evidência.....	40
DISCUSSÃO	45
CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS.....	47
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52

RESUMO

Objetivo: Avaliar eficácia do ácido desoxicólico na redução da gordura submental, além da avaliação das medidas de resultado de segurança e do patrocínio da indústria. **Metodologia:** Foi realizado uma revisão sistemática seguindo as recomendações PRISMA para descrição da revisão, e um protocolo foi registrado na base de dados PROSPERO. Uma ampla busca foi realizada em sete bases de dados principais (MedLine via PubMed, SciELO, LILACS, Embase, Scopus e Web of Science, Cochrane Library). As bases OpenGrey, OpenThesis e OATD foram utilizadas para busca parcial na “literatura cinzenta”. Ensaios clínicos randomizados foram incluídos nesta revisão sem restrição de idioma e ano de publicação. Dois revisores realizaram a extração dos dados e avaliação do risco de viés individual dos estudos elegíveis utilizando a ferramenta Cochrane Collaboration’s Risk of Bias Tool (RoB, version 2.0). O viés de patrocínio da indústria foi avaliado de acordo com a menção nos artigos em relação ao financiamento/patrocínio da indústria ao longo do texto – presença de declaração de conflito de interesse, agradecimentos e vínculo dos autores com a indústria fabricante do produto. **Resultados:** A busca inicial resultou em 5756 registros, dos quais apenas 5 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise qualitativa e meta-análise. Os estudos foram publicados entre 2014 e 2019. Somente dois estudos apresentaram "baixo risco de viés" tanto para resultados de eficácia quanto de segurança. O viés de patrocínio da indústria foi avaliado e todos os estudos declararam ter recebido financiamento ou patrocínio por empresas e explicitou o tipo de patrocínio. A meta-análise revelou que pacientes tratados com ácido desoxicólico apresentaram resultados positivos significativos em todos os desfechos de eficácia e apresentam risco maiores de fibrose, dor, eritema, dormência, inchaço, edema, prurido, nódulo, dor de cabeça e parestesia. **Conclusões:** Baseado em uma baixa e moderada certeza de evidência, os estudos mostraram efeito positivo em relação a eficácia do ácido desoxicólico independente da dose utilizada. Foram apresentados efeitos adversos que se demonstraram de baixa magnitude e bem toleráveis. O viés de patrocínio da indústria foi identificado em todos os estudos. Estudos clínicos independentes são encorajados.

Palavras chave: Ácido Desoxicólico, Desoxicolato, Lipólise.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of deoxycholic acid in reducing submental fat and assess the measures of safety results and industry sponsorship. **Methodology:** A systematic review was performed according to the PRISMA recommendations for describing the study, and a protocol was registered in the PROSPERO database. Seven main databases (MedLine via PubMed, SciELO, LILACS, Embase, Scopus, Web of Science, and the Cochrane Library) were extensively searched. The OpenGrey, OpenThesis, and OATD databases partially searched the gray literature. Randomized controlled trials were included in this review without restrictions on language and year of publication. Two reviewers extracted the data and assessed the individual risk of bias in the eligible studies with the Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool (RoB, version 2.0). The industry sponsorship bias was evaluated according to citations in the articles regarding industry funding/sponsorship throughout the texts, the presence of a conflict of interest statement, acknowledgments, and connections between the authors and the industry that manufactures the product. **Results:** The initial search resulted in 5756 titles, of which only five met the eligibility criteria and were included in the qualitative analysis and meta-analysis. The studies were published between 2014 and 2019. Only two studies had a low risk of bias for efficacy and safety results. When assessing the industry sponsorship bias, all studies reported having received funding or sponsorship from companies and explained the type of sponsorship. According to the meta-analysis, patients treated with deoxycholic acid showed significant positive results for all efficacy outcomes and a higher risk of fibrosis, pain, erythema, numbness, swelling, edema, pruritus, nodules, headache, and paresthesia. **Conclusions:** Based on low and moderate certainty of evidence, the studies showed a positive effect regarding the efficacy of deoxycholic acid, regardless of the dose. There were adverse effects of low magnitude and very tolerable. All studies showed industry sponsorship bias. Independent clinical studies are encouraged.

Keywords: Deoxycholic acid; Deoxycholate; Lipolysis.

INTRODUÇÃO & REFERENCIAL TEÓRICO

Nos primeiros 6 meses de 2021, os americanos gastaram mais de U\$ 8,7 bilhões em cirurgias plásticas estéticas e procedimentos minimamente invasivos, sendo a remoção não-cirúrgica de gordura o quarto procedimento não-cirúrgico mais realizado no ano de 2019. Neste sentido, a gordura submental, que é localizada na região anterior e posterior ao músculo platísmo, e que é popularmente conhecida como “papada”, pode contribuir para a perda de definição mandibular, podendo afetar negativamente a aparência facial e o bem-estar psicológico (HUMPHREY et al., 2016) e por isso, sua remoção tem sido foco na área estética (GUPTA et al., 2021).

Apesar da redução cirúrgica ser um procedimento amplamente realizado, é acompanhado de uma série de fatores que podem desencorajar pacientes a realizarem a mesma, como a necessidade de um ambiente cirúrgico hospitalar, métodos anestésicos mais complexos, e a maior possibilidade de um pós-operatório relativamente mais difícil. Deste modo, alguns outros métodos estão disponíveis para a redução da gordura submental, como a criolipólise (NELSON; WASSERMAN; AVRAM, 2009), radiofrequência (PARK et al., 2016) e aplicação de substâncias lipolíticas para a redução da gordura submental (THOMAS; D’SILVA; BOROLE, 2018).

A criolipólise consiste em um método de resfriamento não-invasivo aplicado sobre a gordura que se deseja eliminar, causando o rompimento das células gordurosas, e conseqüentemente, o extravasamento da gordura nelas presentes (MANSTEIN et al., 2008). A radiofrequência é um método também bastante utilizado desde o ano de 2005 que consiste na emissão de energia controlada que atua sobre os adipócitos (MULHOLLAND; PAUL; CHALFOUN, 2011).

Dentre as substâncias lipolíticas disponíveis no mercado, o ácido desoxicólico se destaca por ser amplamente utilizado no tratamento da gordura submental. Deste modo, estudos clínicos têm sido realizados a fim de verificar a eficácia e os possíveis efeitos adversos que este produto pode vir a causar nos pacientes, uma vez que se trata de uma mesoterapia (ASCHER et al., 2014; GOODMAN et al., 2021; HUMPHREY et al., 2021; PISTOR, 1976).

Neste mesmo sentido, é válido ressaltar que os resultados obtidos nestes estudos clínicos influenciam de forma direta a indicação dos profissionais habilitados a realizar estes procedimentos (WYATT, 1991), e conseqüentemente, a utilização dos mesmos nos pacientes. Assim, estudos tem, cada vez mais, recebido incentivos por parte de indústrias fabricantes de produtos utilizados na área da saúde (ANDERSON; FELSON; MEENAN, 1991). Por isto, é

de extrema importância analisar a influência destes patrocínios nos resultados obtidos por estas pesquisas, uma vez que podem estar enviesados.

OBJETIVO

Avaliar eficácia do ácido desoxicólico na redução da gordura submental, além da avaliação das medidas de resultado de segurança e do viés de patrocínio da indústria.

CAPÍTULO 1

Revista: Será submetido à revista “Clinics” - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Fator de impacto: 2.365

Qualis: A3

Título: Ácido desoxicólico na redução da gordura submental: Uma avaliação da eficácia, segurança e do viés de patrocínio da indústria - revisão sistemática e metanálise

Gabriel Santiago Giuglio Inocêncio¹, Marcelo Dias Moreira de Assis Costa¹, Daniela Meneses Santos², Vinícius Lima de Almeida¹, Walbert de Andrade Vieira³, Luiz Renato Paranhos⁴

¹ Postgraduate Program in Dentistry, School of Dentistry, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, MG, Brazil

² Department of Morphology, Center for Biological and Health Sciences, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Brazil

³ Postgraduate Program in Dentistry, State University of Campinas, Piracicaba, Brazil.

⁴ Division of Preventive and Community Dentistry, School of Dentistry, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil.

Corresponding author:

Professor Luiz Renato Paranhos

Department of Preventive and Community Dentistry

Federal University of Uberlândia, Campus Umuarama

Av. Pará, 1720, Bloco 2G, sala 1

ZIP code: 38405-320, Uberlândia, MG, Brazil

paranhos.lrp@gmail.com

Disclosure: The authors do not have any financial interests or commercial associations to disclose.

Acknowledgements: This study was also financed in part by CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) - Finance Code 001. We are also thankful for the support of CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Brazil) and FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais).

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a popularidade dos procedimentos estéticos minimamente invasivos apresentou um crescimento sem precedentes, incluindo os procedimentos de redução não cirúrgica de gordura (1). O método tradicional de remoção de gordura é realizado por lipoaspiração; no entanto, apesar de ser segura, a lipoaspiração traz mais riscos, maior custo e um período de recuperação mais longo quando comparado com métodos menos invasivos (2,3). De acordo com a Sociedade Americana de Cirurgia Plástica Estética os procedimentos de redução não cirúrgica de gordura aumentaram mais de 50% entre 2014 e 2018 (4).

A perda da definição mandibular na região submental está frequentemente associada ao envelhecimento e obesidade (5), além de uma autopercepção estética negativa do paciente (6). Esta perda de definição é decorrente do acúmulo de gordura tanto na região superficial (pré-platismal) e profunda (pós-platismal) do músculo platísmo (7). Como afeta a autoestima, tal fato impacta na vida social e profissional do indivíduo (5). Há evidências de que pessoas esteticamente agradáveis têm vantagens essenciais na vida. Pessoas com uma aparência atraente podem encontrar parceiros sexuais mais facilmente e conseguir empregos com melhor remuneração (8).

Como alternativa à abordagem cirúrgica, existem métodos para a redução de gordura submental, dentre eles a criolipólise (9), radiofrequência e ultrassom (10). Além destes, o uso da injeção de substância lipolíticas para a redução de gordura localizada tem sido realizado (11) por ser um método de baixa invasividade (12). O ácido deoxicólico é uma substância lipolítica que atua na ruptura da membrana celular das células de gordura (adipócitos), causando nelas danos irreversíveis (13). A partir da morte celular, respostas inflamatórias ocorrem a fim de remover os restos celulares, liberar a gordura intracelular e realizar o recrutamento de fibroblastos para a formação de colágeno (14).

Os resultados de estudos clínicos sobre medicamentos afetam a forma como os profissionais escolhem os tratamentos oferecidos aos pacientes. Entretanto, a pesquisa clínica sobre procedimentos médicos-odontológicos é cada vez mais patrocinada por empresas que fabricam medicamentos e dispositivos utilizados na área de saúde, seja porque as empresas

realizam os estudos diretamente ou os financiam total ou parcialmente (15,16). Deste modo, obter informações a respeito do financiamento de estudos é importante, uma vez que estes podem estar associados a certos tipos de vieses (17,18) que possam comprometer a confiabilidade dos resultados.

A redução da gordura submental tem como objetivo promover satisfação estética aos pacientes. Deste modo, o objetivo da presente revisão sistemática foi avaliar eficácia do ácido desoxicólico na redução da gordura submental, além da avaliação da segurança e do viés de patrocínio da indústria.

Protocolo e registro

O protocolo da presente revisão sistemática foi registrado de acordo com os itens do relatório PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols) (19), e registrado no banco de dados do International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>, PROTOCOL: CRD42021234515). Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com o PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (20), e foi realizada seguindo o manual do Joanna Briggs Institute (JBI) (21).

Desenho do estudo e critérios de elegibilidade

A revisão sistemática foi realizada com base na questão de pesquisa, baseada no acrônimo PICO (Population, Intervention, Comparator e Outcome), descrita a seguir: A utilização do ácido desoxicólico (intervention) possui eficácia na redução da gordura submental, (outcome) em pacientes adultos (population) quando comparado com as substâncias placebo (comparator)?

Como desfecho secundário, foram avaliados a segurança e o viés de patrocínio da indústria dos artigos elegíveis. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que utilizaram pacientes maiores de 18 anos, sem restrição de ano ou idioma de publicação.

Os critérios de exclusão considerados foram: 1) Estudos que não considerou tratamento da gordura submental anterior ou outro tratamento estético anterior ao procedimento; 2) Estudos que não consideraram o índice de massa corpórea dos pacientes; 3) Estudos com sobreposição de amostras (foram utilizados os estudos primários). Estudos de revisão, cartas ao editor/editoriais, pessoais opiniões, livros/capítulos de livros, livros-texto, relatórios, resumos de conferências e patentes foram excluídos.

Fontes de informação, pesquisa e seleção de estudos

A busca foi realizada em julho de 2020 e atualizada em janeiro de 2022. As bases de dados utilizadas foram MedLine (via PubMed), Scopus, Cochrane Library, LILACS, SciELO, Embase e Web of Science, além da busca parcial da “literatura cinzenta” (OpenGrey, Open Thesis e OATD). Adicionalmente, uma busca nas referências dos estudos potencialmente elegíveis foi realizada na tentativa de localizar algum estudo não identificado nas buscas primárias. Foi realizada a busca por artigos elegíveis de outras revisões sistemáticas publicadas anteriormente. Todos esses passos foram realizados com o objetivo de minimizar viés de seleção.

Inicialmente, os termos MeSH (Medical Subject Headings) e seus sinônimos foram combinados por meio dos operadores booleanos OR/AND para construir a estratégia de busca para do MedLine. Em seguida, esta estratégia foi adaptada para as demais bases de dados, respeitando suas respectivas regras de sintaxe (Tabela 1) e utilizando os recursos DeCS (Health Sciences Descriptors) e Emtree (Embase Subject Headings) para selecionar os descritores de busca.

Tabela 1. Estratégias de busca em banco de dados.

Database	Search Strategy
PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	((“Deoxycholic Acid” OR “Deoxycholate acid” OR “Desoxycholic Acid” OR “Dihydroxycholanoic Acid” OR “ATX-101” OR “Deoxycholate”) AND (“Adipocytolysis” OR “Submental fat” OR “Reduction” OR “Lipolysis” OR “Lipectomy” OR “Lipoplasty”))
Scopus http://www.scopus.com	((((“Deoxycholic Acid” OR “Deoxycholate acid” OR “Desoxycholic Acid” OR “Dihydroxycholanoic Acid” OR “ATX-101” OR “Deoxycholate”) AND (“Adipocytolysis” OR “Submental fat” OR “Reduction” OR “Lipolysis” OR “Lipectomy” OR “Lipoplasty”))))
Cochrane Library https://www.cochranelibrary.com	((“Deoxycholic Acid” OR “Deoxycholate acid” OR “Desoxycholic Acid” OR “Dihydroxycholanoic Acid” OR “ATX-101” OR “Deoxycholate”) AND (“Adipocytolysis” OR “Submental fat” OR “Reduction” OR “Lipolysis” OR “Lipectomy” OR “Lipoplasty”))
LILACS http://lilacs.bvsalud.org/	(“deoxycholic acid” OR “deoxycholate acid” OR “desoxycholic acid” OR “dihydroxycholanoic acid”

OR "atx-101" OR "deoxycholate") AND ("adipocytolysis" OR "submental fat" OR "reduction" OR "lipolysis" OR "lipectomy" OR "lipoplasty") AND (db:"LILACS")

SciELO

<http://www.scielo.org/>

deoxycholic acid AND adipocytolysis
deoxycholic acid AND submental fat
deoxycholic acid AND reduction
deoxycholic acid AND lipolysis
deoxycholic acid AND lipectomy
deoxycholic acid AND lipoplasty
deoxycholate acid AND adipocytolysis
deoxycholate acid AND submental fat
deoxycholate acid AND reduction
deoxycholate acid AND lipolysis
deoxycholate acid AND lipectomy
deoxycholate acid AND lipoplasty
desoxycholic acid AND adipocytolysis
desoxycholic acid AND submental fat
desoxycholic acid AND reduction
desoxycholic acid AND lipolysis
desoxycholic acid AND lipectomy
desoxycholic acid AND lipoplasty
dihydroxycholanoic acid AND adipocytolysis
dihydroxycholanoic acid AND submental fat
dihydroxycholanoic acid AND reduction
dihydroxycholanoic acid AND lipolysis
dihydroxycholanoic acid AND lipectomy
dihydroxycholanoic acid AND lipoplasty
atx-101 AND adipocytolysis
atx-101 AND submental fat
atx-101 AND reduction
atx-101 AND lipolysis
atx-101 AND lipectomy
atx-101 AND lipoplasty
Deoxycholate AND adipocytolysis
Deoxycholate AND submental fat
Deoxycholate AND reduction
Deoxycholate AND lipolysis
Deoxycholate AND lipectomy
Deoxycholate AND lipoplasty

Embase

<http://www.embase.com>

('deoxycholic acid'/exp OR 'deoxycholic acid' OR 'deoxycholate acid' OR 'desoxycholic acid'/exp OR 'desoxycholic acid' OR 'dihydroxycholanoic acid'/exp OR 'dihydroxycholanoic acid' OR 'atx-101'/exp OR 'atx-101' OR 'deoxycholate'/exp OR 'deoxycholate') AND ('adipocytolysis' OR 'submental fat'/exp OR 'submental fat' OR 'reduction'/exp OR 'reduction' OR 'lipolysis'/exp OR

Web Of Science http://apps.webofknowledge.com/	'lipolysis' OR 'lipectomy'/exp OR 'lipectomy' OR 'lipoplasty'/exp OR 'lipoplasty') (((“Deoxycholic Acid” OR “Deoxycholate acid” OR “Desoxycholic Acid” OR “Dihydroxycholanoic Acid” OR “ATX-101” OR “Deoxycholate”) AND (“Adipocytolysis” OR “Submental fat” OR “Reduction” OR “Lipolysis” OR “Lipectomy” OR “Lipoplasty”)))
OpenGrey http://www.opengrey.eu/	(“Deoxycholic Acid” OR “Deoxycholate acid” OR “Desoxycholic Acid” OR “Dihydroxycholanoic Acid” OR “ATX-101” OR “Deoxycholate”) AND (“Adipocytolysis” OR “Submental fat” OR “Reduction” OR “Lipolysis” OR “Lipectomy” OR “Lipoplasty”)
OpenThesis http://www.openthesis.org/	("deoxycholic acid" OR "deoxycholate acid" OR "desoxycholic acid" OR "dihydroxycholanoic acid" OR "atx-101" OR "deoxycholate") AND ("adipocytolysis" OR "submental fat" OR "reduction" OR "lipolysis" OR "lipectomy" OR "lipoplasty")
Open Access Theses and Dissertations (OATD) https://oatd.org/	("deoxycholic acid" OR "deoxycholate acid" OR "desoxycholic acid" OR "dihydroxycholanoic acid" OR "atx-101" OR "deoxycholate") AND ("adipocytolysis" OR "submental fat" OR "reduction" OR "lipolysis" OR "lipectomy" OR "lipoplasty")

Os estudos foram selecionados em três etapas. Na primeira etapa, os estudos foram identificados após pesquisa bibliográfica nas bases de dados. Os resultados obtidos foram exportados para o software EndNote Web[®] (Thomson Reuters, Toronto, Canadá), do qual foram retiradas as duplicatas. A literatura cinzenta foi exportada para o Microsoft Word[®] 2019 (Microsoft[®] Ltd, Washington, EUA) para a remoção manual dos registros duplicados.

Antes da segunda etapa, foi realizado um exercício de calibração no qual os revisores discutiram os critérios de elegibilidade. Na segunda etapa, os registros foram exportados para o software Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar) (22) onde foi realizada a análise dos títulos e resumos dos estudos aplicando os critérios de elegibilidade mencionados anteriormente. Subsequentemente, os estudos preliminares elegíveis tiveram seus textos completos obtidos e avaliados. Todo este processo foi realizado por dois revisores de elegibilidade (revisor GSGI e DMS) independente. As divergências foram resolvidas após consulta a um terceiro revisor de elegibilidade (revisor MDMAC).

Extração de dados

Antes da extração dos dados, para garantir a consistência entre os examinadores, foi realizado um exercício de calibração entre os revisores (examinadores GSGI e DMS), no qual as informações foram extraídas em conjunto de um estudo elegível. Qualquer discordância entre os examinadores foi resolvida por meio de discussões. Um terceiro examinador (MDMAC) foi consultado para tomar a decisão final, caso houvesse divergências.

Subsequentemente, as seguintes informações foram extraídas dos estudos elegíveis: (a) identificação do estudo (autor, ano, local e tipo de estudo), (b) características da amostra (número de pacientes, distribuição por sexo, média de idade, Índice de Massa Corporal (BMI), grau de gordura submental (baixo, moderado ou severo) e quantidade e intervalo das sessões, (c) características das substâncias aplicadas: ATX-101 e substâncias placebo (via de administração, dose, volume do ATX e do placebo), (d) principais resultados: percepção clínica da gordura submental antes, durante e depois das sessões clínicas; e autopercepção da gordura submental antes, durante e depois das sessões clínicas), (e) resultados e conclusões (pontos de corte, tipo de análise estatística, índice de correlação), (f) desfechos de segurança, registros de % eventos adversos, %, Fibrose, %, Dor, %, Hematoma, %, Inchaço, %, Edema, %, Prurido, %, Eritema, %, Dormência, %, Nódulo, %, Cefaleia, %, Parestesia, %, Nasofaringite, %; (g) desfechos de eficácia: Escala de classificação de Gordura Submental Relatada pelo Clínico (CR-SMFRS ≥ 1 ponto de melhoria), (CR-SMFRS ≥ 2 pontos de melhoria), Escala de classificação de gordura submental relatada pelo paciente (PR-SMFRS ≥ 1 ponto de melhoria), (PR-SMFRS ≥ 2 pontos de melhoria), Escala de Autoavaliação do Sujeito (SSRS), Escala de Impacto da Gordura Submental Relatada pelo Paciente (PR-SMFIS), Grau de Flacidez da Pele Submentoniana (SLRS), Redução do volume submental $\geq 10\%$.

Risco de viés

Dois revisores (WAV e GSGI) avaliaram independentemente o risco de viés/qualidade individual dos estudos selecionados usando o Risk of Bias Tool da Cochrane Collaboration (versão 2.0) (RoB2) para ensaios clínicos randomizados (23). Essa ferramenta consiste em cinco domínios: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados do resultado, viés na medição do resultado e viés na seleção do resultado relatado.

A avaliação de cada domínio seguiu os algoritmos propostos pelo manual RoB2. Cada domínio consiste em questões de sinalização que podem ser respondidas como “sim”,

“provavelmente sim”, “provavelmente não”, “não” ou “sem informação”. As respostas às perguntas de sinalização revelam o que aconteceu e fornecem a base para julgamentos em nível de domínio sobre o risco de viés, que pode ser julgado como: “Alto risco”, “Algumas preocupações” ou “Baixo risco”. No nível do estudo, o artigo foi julgado com baixo risco de viés se fosse avaliado como “baixo risco” em todos os domínios; “algumas preocupações” se pelo menos um domínio foi avaliado como “algumas preocupações”; e o estudo foi julgado com alto risco de viés se foi avaliado como “alto risco” em pelo menos um domínio ou algumas preocupações para vários domínios. Quaisquer discordâncias entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão e consulta com um terceiro revisor (LRP).

Risco de viés de patrocínio da indústria

O viés de indústria foi avaliado de acordo com a menção nos artigos em relação ao financiamento/patrocínio da indústria ao longo dos textos, se houve uma declaração de conflito de interesse, agradecimentos e se relatou vínculo dos autores com a indústria fabricante do produto. Além disso, foram avaliados os vínculos dos coordenadores/orientador/responsável pelos estudos elegíveis, adaptado de um estudo anterior (24): (U) Unclear: quando os autores não relataram se houve ou não financiamento ou patrocínio da empresa fabricante no estudo; (√) Patrocinado: quando os autores relatam que houve financiamento ou patrocínio da empresa fabricante ao longo do estudo, seja no conflito de interesse ou nos agradecimentos; (x) Não-patrocinado: quando os autores deixam claro que não houve financiamento ou patrocínio por parte da empresa fabricante ao longo do estudo.

Síntese dos resultados e metanálise

Os dados foram sumarizados utilizando o software R for Windows versão 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria), com o auxílio dos pacotes meta e metafor. Como variáveis dicotômicas, utilizou-se como efeito estimado o Risco Relativo (RR), apresentado com intervalo de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade foi determinada pela estatística I^2 e foi classificada como: baixa ($I^2 < 50\%$), moderada ($I^2 = 50-75\%$) ou alta ($I^2 > 75\%$). O modelo de efeito fixo de Mantel-Haenszel foi utilizado quando o I^2 foi $\leq 50\%$ e o modelo de efeito aleatório quando $I^2 > 50\%$.

Avaliação da certeza de evidência

A certeza da evidência foi avaliada usando a abordagem Grau de Recomendação, Avaliação, Desenvolvimento e Análises (GRADE). O software GRADEpro GDT

(<http://gdt.guidelinedevelopment.org>) foi usado para resumir os resultados. A avaliação foi baseada no desenho do estudo, risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. A certeza da evidência seria classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa (25).

RESULTADOS

Seleção dos Estudos

Uma busca inicial nas bases de dados da literatura científica resultou num total de 5756 registros. Dos quais foram removidos 3174 registros duplicados. A leitura dos títulos e resumos resultou num total de 2550 exclusões. Após a leitura dos títulos e resumos, 32 artigos foram selecionados para a leitura do texto na íntegra. Dos artigos acessados na íntegra, 27 foram excluídos nesta fase como descritos na Figura 1. Ao final, as referências dos estudos elegíveis foram avaliadas, porém nenhum artigo foi adicionado. Além disso, foram analisados os elegíveis de uma revisão sistemática previamente publicada, dentre os quais também não se localizou outros artigos. Ao final da seleção, 5 estudos foram incluídos na síntese qualitativa e quantitativa. A Figura 1 mostra os detalhes do processo de seleção dos estudos.

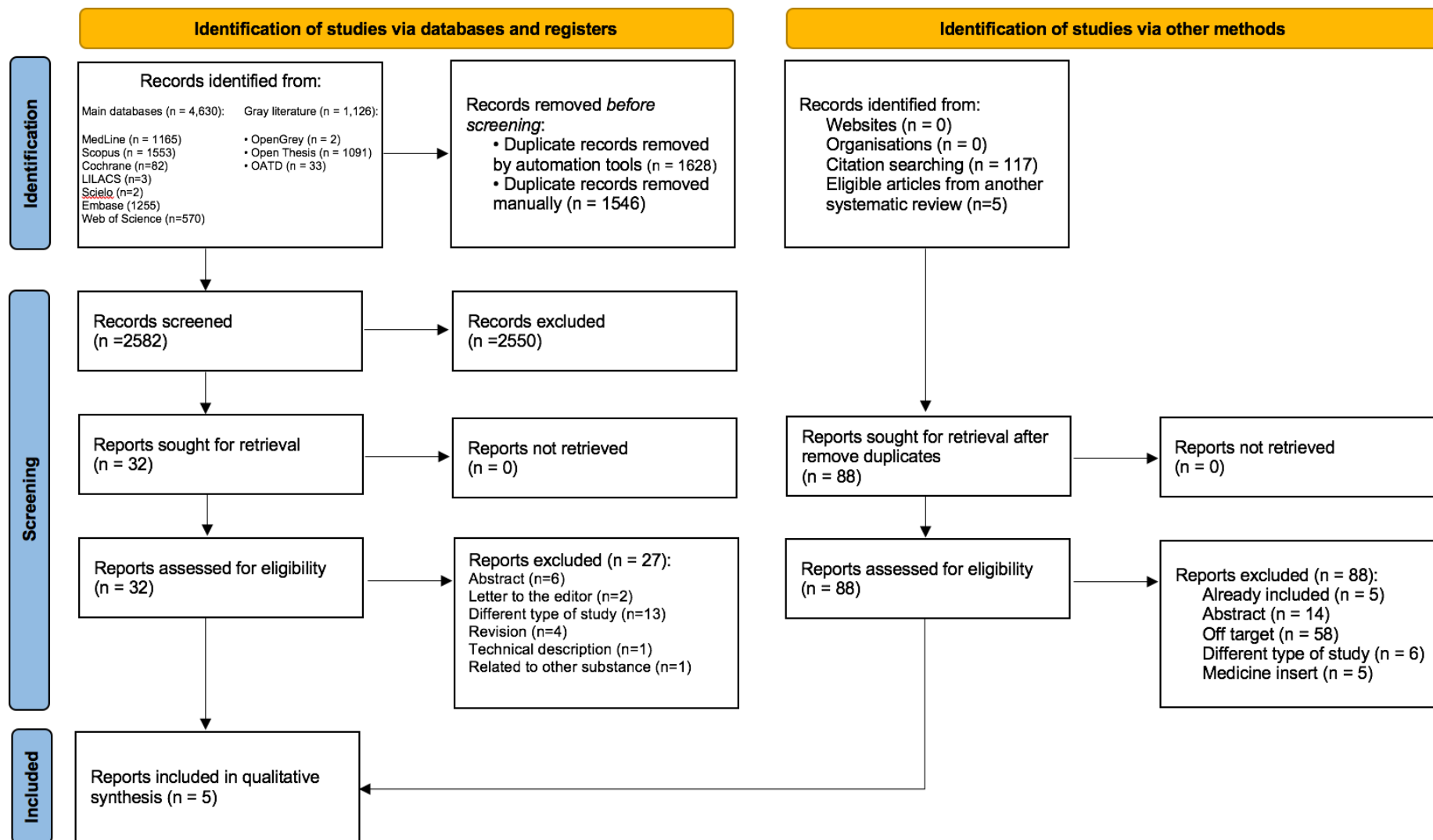


Figura 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção da literatura, de acordo com o fluxograma PRISMA.

Característica dos Estudos

Os estudos foram realizados entre os anos de 2014 e 2019. Destes, dois estudos foram realizados na Alemanha (26,27) e outros três nos Estados Unidos (28–30). Todos estudos (26–30) respeitaram os critérios éticos dos países de origem e aplicaram um termo de consentimento para todos os participantes dos estudos. Os 5 estudos eram ensaios clínicos randomizados de fase 3 (26–30). Um total de 1837 pacientes, com idade entre 18 e 65 anos foram avaliados. Um total de 1744 participantes com grau 2 e 3 da Escala de Avaliação de Gordura Submental Relatada por Clínico (CR-SMFRS) receberam as intervenções, sendo a maioria do sexo feminino (n= 1403 – 80,45%), e um total de 93 participantes com grau 1 a 4 da Escala de Avaliação de Gordura Submental Relatada por Clínico (CR-SMFRS) receberam as intervenções, sendo a maioria também do sexo feminino (n= 78 – 83,87%). Todos os estudos utilizaram a substância ATX-101 (KYBELLA[®] in the United States and BELKYRA[®] in Canada [Kythera Biopharmaceuticals, Inc., Westlake Village, CA, USA an affiliate of Allergan plc, Dublin, Ireland]). Dois estudos (26,27) analisaram a eficácia da substância e segurança nas doses de 1 mg/cm² e 2 mg/cm² e enquanto os outros três (28–30) apenas a dosagem de 2 mg/cm². Todos os estudos (26–30) incluídos realizaram a injeção de um volume máximo de 10 mL por sessão. Dois estudos (26,27) realizaram um período de triagem que poderia consistir em até duas visitas, seguidas de ao máximo quatro sessões de tratamento, seguidas por, finalmente, outras duas sessões de acompanhamento; enquanto os outros três estudos (28–30) realizaram ao máximo 6 sessões de tratamento (Tabela 2).

Tabela 2 - Principais características dos estudos elegíveis.

Autoria, ano de publicação e país de origem	Ascher et al., 2014 Germany	Rzany et al., 2014 Germany	Humphrey et al., 2016 EUA	Jones et al., 2016 EUA	Glogau et al., 2019 EUA
Tamanho da amostra e sexo da amostra	100 (♂) 260 (♀)	85 (♂) 277 (♀)	71 (♂) 445 (♀)	85 (♂) 421 (♀)	15(♂) 78(♀)
Faixa etária	18-65 anos	18-65 anos	18-65 anos	18-65 anos	18-65 anos
Idade (Média)	46.0	46.4	47.9	49.4	50.0
Índice de Massa Corpórea (Média)	26.3 kg/m ²	25.7 kg/m ²	29.3 kg/m ²	29 kg/m ²	28.4 kg/m ²
Quantidade de sessões	Até 4 sessões com intervalo de 28 dias entre cada sessão	Até 4 sessões com intervalo de 28 dias entre cada sessão	Até 6 tratamentos com intervalo de 28 dias entre cada sessão	Até 6 tratamentos com intervalo de 28 dias entre cada sessão	Até 6 tratamentos com intervalo de 28 dias entre cada sessão
CR-SMFRS	Grau 2 ou 3	Grau 2 ou 3	Grau 2 ou 3	Grau 2 ou 3	Grau 1 a 4
Via de administração	Injeções subcutâneas na gordura pré-platismal.	Injeções subcutâneas na gordura pré-platismal.	Injeções subcutâneas na gordura pré-platismal.	Injeções subcutâneas na gordura pré-platismal.	Injeções subcutâneas na gordura pré-platismal.
Dose do ATX-101	1 mg/cm ² e 2 mg/cm ²	1 mg/cm ² e 2 mg/cm ²	2 mg/cm ²	2 mg/cm ²	2 mg/cm ²

Volume total médio de ATX-101	16.96 ± 7.87 mL – 1 mg/cm ²	-	25.6 ± 14.6 mL	25.0 ± 13.4 mL	22.6 ± 12.9 mL
Volume total médio de Substância Placebo	15.02 ± 8.24 mL – 2 mg/cm ²	-	32.3 ± 15.1 mL	33.3 ± 12.9 mL	27.8 ± 13.7 mL
Aplicação	0,2 mL por injeção de ATX-101	0,2 mL por injeção de ATX-101	0,2 mL por injeção de ATX-101	0,2 mL por injeção de ATX-101	-
Substância Placebo	Fosfato de sódio e cloreto de sódio em água para injeção	Fosfato de sódio e cloreto de sódio em água para injeção	Solução salina tamponada com fosfato preservada com álcool benzílico a 0,9%	-	-
Resultado de eficácia (primário)	- Respondedores ao tratamento em relação à pontuação CR-SMFRS de 5 pontos (≥1 ponto de melhora da linha de base na redução de SMF) - Escore SSRS de 7 pontos (pacientes satisfeitos com sua aparência em associação com seu queixo e	- Respondedores ao tratamento em relação à pontuação CR-SMFRS de 5 pontos (≥1 ponto de melhora da linha de base na redução de SMF) - Escore SSRS de 7 pontos (pacientes satisfeitos com sua aparência em associação com seu queixo e	- Respondedores ao tratamento em relação à pontuação CR-SMFRS de 5 pontos (≥1 e ≥2 pontos de melhora da linha de base na redução de SMF) - Proporção de pacientes com uma redução na SMF de ≥1 e ≥2 pontos na Escala de	- Respondedores ao tratamento em relação à pontuação CR-SMFRS de 5 pontos (≥1 e ≥2 pontos de melhora da linha de base na redução de SMF) - Proporção de pacientes com uma redução na SMF de ≥1 e ≥2 pontos na Escala de	- Respondedores ao tratamento em relação à pontuação CR-SMFRS de 5 pontos (≥1 e ≥2 pontos de melhora da linha de base na redução de SMF) - Proporção de pacientes com uma redução na SMF de ≥1 e ≥2 pontos na Escala de Classificação de

<p>rosto, SSRS ≥ 4)</p> <p>- Redução na SMF de ≥ 1 ponto na Escala de Classificação de Gordura Submental Relatada pelo Paciente (PR-SMFRS)</p> <p>- Efeito do tratamento no impacto psicológico da SMF usando a Escala de Impacto da Gordura Submental Relatada pelo Paciente (PR-SMFIS)</p> <p>- Respostas do paciente ao questionário Modified Derriford Appearance Scale 24 (DAS 24 modificado)</p> <p>- Efeito do tratamento avaliado pelo clínico na flacidez da pele (Escala de Classificação da Flacidez da Pele [SLRS])</p>	<p>rosto, SSRS ≥ 4)</p> <p>- Redução na SMF de ≥ 1 ponto na Escala de Classificação de Gordura Submental Relatada pelo Paciente (PR-SMFRS)</p> <p>- Efeito do tratamento no impacto psicológico da SMF usando a Escala de Impacto da Gordura Submental Relatada pelo Paciente (PR-SMFIS)</p> <p>- Respostas do paciente ao questionário Modified Derriford Appearance Scale 24 (DAS 24 modificado)</p> <p>- Efeito do tratamento avaliado pelo clínico na flacidez da pele (Escala de classificação de frouxidão da pele [SLRS])</p>	<p>Classificação de Gordura Submental Relatada pelo Paciente (PR-SMFRS)</p> <p>- Escore SSRS de 7 pontos (pacientes satisfeitos com sua aparência em associação com seu queixo e rosto, SSRS ≥ 4)</p> <p>- Efeito do tratamento no impacto psicológico da SMF usando a Escala de Impacto da Gordura Submental Relatada pelo Paciente (PR-SMFIS)</p> <p>- Espessura SMF</p> <p>- Proporção de pacientes satisfeitos com a gordura sob o queixo, definição entre o queixo e o pescoço e com o tratamento</p>	<p>Classificação de Gordura Submental Relatada pelo Paciente (PR-SMFRS)</p> <p>- Escore SSRS de 7 pontos (pacientes satisfeitos com sua aparência em associação com seu queixo e face, SSRS ≥ 4)</p> <p>- Efeito do tratamento no impacto psicológico da SMF usando a Escala de Impacto da Gordura Submental Relatada pelo Paciente (PR-SMFIS)</p> <p>- Espessura SMF</p> <p>- Proporção de pacientes satisfeitos com a gordura sob o queixo, definição entre o queixo e o pescoço e com o tratamento</p>	<p>Gordura Submental Relatada pelo Paciente (PR-SMFRS)</p> <p>- Escore SSRS de 7 pontos (pacientes satisfeitos com sua aparência em associação com seu queixo e rosto, SSRS ≥ 4)</p> <p>- Efeito do tratamento no impacto psicológico da SMF usando a Escala de Impacto da Gordura Submental Relatada pelo Paciente (PR-SMFIS)</p> <p>- Espessura SMF</p> <p>- Percepção do sujeito de redução no SMF</p> <p>- Autoavaliações de atratividade da área do queixo/pescoço</p>
---	--	--	---	---

	- Proporção de pacientes satisfeitos com a gordura sob o queixo, definição entre o queixo e o pescoço e com o tratamento (Assunto Global Questions)	- Espessura SMF - Proporção de pacientes satisfeitos com a gordura sob o queixo, definição entre o queixo e o pescoço e com o tratamento (Assunto Global Questions)	- Efeito do tratamento avaliado pelo clínico na flacidez da pele (Escala de Classificação da Flacidez da Pele [SLRS]) - Volume submentoniano (via ressonância magnética)	- Efeito do tratamento avaliado pelo clínico na flacidez da pele (Escala de Classificação da Flacidez da Pele [SLRS]) - Volume submentoniano (via ressonância magnética)	
Medidas de resultado de segurança	Efeitos adversos emergentes	Efeitos adversos emergentes	Efeitos adversos emergentes	Efeitos adversos emergentes	Efeitos adversos emergentes

a – Distribuição por gênero não especificado; ♂ - Masculino ♀ - Feminino; SMF: gordura submentoniana; CR-SMFRS: Escala de Classificação SMF Relatada pelo Clínico; SSRS: Escala de Autoavaliação do Sujeito; PR-SMFRS: Escala de Classificação SMF Relatada pelo Paciente; PR-SMFIS: Escala de Impacto SMF Relatada pelo Paciente; DAS 24 modificado: Escala de Aparência Derriford Modificada 24; SGQ: Assuntos Questões Globais; SLRS: frouxidão da pele; EAs: Eventos adversos; SLRS: Grau de frouxidão da pele submentoniana; +Escala utilizada na avaliação primária.

Entre os desfechos avaliados, todos os estudos (26–30) avaliaram na eficácia primária a Gravidade da SMF (convexidade submentoniana e quantidade de SMF) e a Satisfação com a aparência em associação com rosto e queixo utilizando as escalas CR-SMFERS e SSRS respectivamente (Tabela 2). A avaliação da eficácia, a Gravidade SMF auto-percebida foi realizada por três estudos utilizando a escala PR-SMFERS. O Impacto psicológico do SMF aparência em sentimentos e percebidos autoimagem visual foi avaliado por quatro estudos (26,28–30) utilizando a escala PR-SMFIS. O Impacto psicológico do SMF e autoimagem visual percebida foi avaliado por um estudo (26) utilizando a escala Escala de Aparência Modificada Derriford 24 (modified DAS 24).

Para verificação do resultado obtido, foi utilizado exames de imagens, dois estudos (26,27) realizaram ressonância magnética. Os demais não realizaram exames de imagem (28–30). Todos os estudos (26–30) tiraram fotografias e realizaram avaliação por imagens. Mais detalhes das características dos estudos estão expostos na Tabela 2.

A espessura da gordura submental foi avaliada por todos os estudos utilizando medidas com paquímetro. A flacidez da pele foi avaliada por cinco estudos (26,27,29) utilizando a escala SLRS e por dois estudos (28,30) utilizando a escala SMSLG. A satisfação com o tratamento recebido foi avaliada por três estudos (26,29,30) (Tabela 3).

Tabela 3. Principais resultados individuais dos desfechos de eficácia, em porcentagem.

Study	Experimental groups	CR-SMFRS ≥ 1 -point improvement	CR-SMFRS ≥ 2 -point improvement	PR-SMFRS ≥ 1 -point improvement	PR-SMFRS ≥ 2 -point improvement	SSRS score ≥ 4 -point improvement	PR-SMFIS, points	SMF Thickness reduction	Reduction in submental volume $\geq 10\%$
Ascher et al., 2014	ATX1	58.3	n.a	64.9	n.a	68.3	n.r	n.r	n.a
	ATX2	62.3	n.a	67.3	n.a	64.8	n.r	n.r	n.a
	PLA	34.5	n.a	44.1	n.a	29.3	n.r	n.r	n.a
Rzany et al., 2014	ATX1	59.2	n.a	67.0	n.a	53.3	n.r	-3.8mm	n.a
	ATX2	65.3	n.a	73.6	n.a	66.1	n.r	-4.2mm	n.a
	PLA	23.0	n.a	32.4	n.a	28.7	n.r	-1.7mm	n.a
Humphrey et al., 2016	ATX2	77.9	38.7	78.4	30.8	63.1	-3.7 ^c	-17.8 \pm 1.3 ^a	40.2
	PLA	34.5	9.9	37.8	7.9	32.2	-1.5 ^c	-8.4 \pm 1.3 ^a	5.2
Jones et al., 2016	ATX2	79.1	38.3	82.3	29.3	82.8	-3.7 ^c	-21.9 \pm 1.3 ^a	46.3
	PLA	36.2	5.0	38.5	5.4	31.0	-1.2 ^c	-6.2 \pm 1.3 ^a	5.3
Glogau et al., 2019	ATX2-M	74.2	n.a	67.7	n.a	80.0	-4.4 ^c	-3.5 \pm 0.5 ^b	n.a
	PLA-M	20.0	n.a	33.3	n.a	46.7	-0.7 ^c	-1.1 \pm 0.7 ^b	n.a
	ATX2-E	96.0	71.4	89.3	60.7	71.4	-4.3 ^c	-6.9 \pm 0.6 ^b	n.a
	PLA-E	26.7	13.3	46.7	20.0	0.0	-0.7 ^c	-1.3 \pm 0.9 ^b	n.a

n.a – não avaliado; n.r – não foi possível extrair; a – dados em porcentagem de redução (média); b – dados em porcentagem de redução (mediana); c – dados em pontos de redução.

Na avaliação da segurança, todos os estudos (26–30) avaliaram os Eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) (Tabela 4).

Tabela 4. Principais resultados individuais da segurança, em porcentagem.

Study	Experimental groups	Avaliação da eficácia	Withdrawals due to AE	TEAEs	Fibrosis	Pain	Hematoma	Swelling	Edema	Pruritus	Erythema	Numbness	Nodule	Headache	Paresthesia	Nasopharyngitis
Ascher et al., 2014	ATX1	91.0	5.9	99.2	15.3	90.1	60.2	n.r	n.r	n.r	42.4	44.1	n.r	n.r	n.r	n.r
	ATX2	92.8	11.5	99.2	19.8	90.2	53.3	n.r	n.r	n.r	42.6	52.5	n.r	n.r	n.r	n.r
	PLA	94.1	0.9	78.9	0.9	29.8	50.0	n.r	n.r	n.r	21.9	1.8	n.r	n.r	n.r	n.r
Rzany et al., 2014	ATX1	91.4	7.5	90.8	18.5	77.3	55.0	n.r	n.r	n.r	38.7	47.9	n.r	n.r	n.r	n.r
	ATX2	88.2	8.2	95.0	26.4	80.2	53.7	n.r	n.r	n.r	37.2	51.2	n.r	n.r	n.r	n.r
	PLA	89.1	0.8	50.8	2.5	25.4	41.0	n.r	n.r	n.r	23.0	2.5	n.r	n.r	n.r	n.r
Humphrey et al., 2016	ATX2	94.1	6.5	97.7	28.3	73.6	72.9	29.1	67.8	16.3	35.3	65.5	14.3	8.9	14.7	4.7
	PLA	94.8	1.1	92.2	3.5	39.1	72.7	15.6	36.3	8.2	25.4	7.0	4.3	3.1	4.3	5.1
Jones et al., 2016	ATX2	92.7	7.4	96.9	18.3	65.4	70.0	37.4	52.9	8.6	17.9	66.9	12.5	7.4	12.8	8.9
	PLA	87.6	1.2	86.4	1.6	23.4	67.3	15.7	21.8	3.6	10.1	4.4	0.8	4.4	3.2	10.5
Glogau et al., 2019	ATX2-M	100	10.0	96.8	12.9	74.2	48.4	41.9	41.9	12.9	6.5	48.4	12.9	6.5	6.5	n.r
	PLA-M	100	0.0	93.8	0.0	50.0	50.0	12.5	25.0	6.3	0.0	6.3	0.0	6.3	12.5	n.r
	ATX2-E	100	16.7	96.6	10.0	53.6	60.0	46.7	46.7	10.0	10.0	53.3	13.3	10.0	0.0	n.r
	PLA-E	93.3	0.0	81.3	6.3	31.3	56.3	12.5	18.8	12.5	6.3	6.3	0.0	6.3	0.0	n.r

n.a – não avaliado; n.r – não foi possível extrair; a – dados em porcentagem de redução (média); b – dados em porcentagem de redução (mediana).

Risco de viés

Entre os cinco estudos, dois (26,27) foram classificados como "baixo risco de viés", e os outros três (28–30) como alto risco de viés, por apresentarem “algumas preocupações” em mais de um domínio, tanto para resultados de eficácia quanto em relação a segurança. Todos os estudos apresentaram baixo risco de viés nos domínios "Dados de resultado ausentes" e "Seleção do resultado relatado". A Figura 2 mostra a avaliação individual de cada artigo incluído.



Figura 2 – Avaliação do Risco de Viés

Risco de viés de patrocínio da indústria

Todos os estudos incluídos declararam ter recebido financiamento ou patrocínio por empresas, sendo que dois estudos (26,27) pelas empresas Bayer HealthCare, AG e KYTHERA Biopharmaceuticals, Inc. e, três estudos (28–30) pela empresa KYTHERA Biopharmaceuticals, Inc.. Além disso, todos os estudos deixaram explícito o tipo de patrocínio (honorários, pagamento ou outra compensação) e o vínculo empregatício de autores nas empresas. Em relação aos últimos autores de cada estudo, dois estudos (26,27) foram orientados pelo autor B. Havlickova e outros dois estudos (28,29) foram orientados pelo autor F. C. Beddingfield. O estudo de Glogau et al. (30) não obteve a mesma orientação dos demais estudos, porém compartilha de uma mesma autora do estudo de Jones et al., 2016 (29) (Tabela 5).

Tabela 5 – Avaliação do risco de viés de patrocínio da indústria

Autores	Patrocínio	Indústria	Conflito de interesse	Último autor (orientador)
Ascher et al., 2014.	√	Bayer HealthCare and KYTHERA Biopharmaceuticals Inc.	Dois autores são funcionários da Bayer HealthCare. Um autor é ex-funcionário e agora é consultor da KYTHERA Biopharmaceuticals Inc.	B. Havlickova
Rzany et al., 2014.	√	Bayer HealthCare, AG and KYTHERA Biopharmaceuticals, Inc.	Os patrocinadores foram responsáveis pelo desenho do estudo, coordenação e compilação dos dados fornecidos pelos investigadores.	B. Havlickova
Humphrey et al., 2016.	√	KYTHERA Biopharmaceuticals, Inc.	Dois autores atuaram como pesquisadores da Kythera Biopharmaceuticals, Inc. Três autores atuaram como palestrantes, consultores e membros do conselho consultivo da Kythera Biopharmaceuticals, Inc. Um autor era funcionário assalariado da Kythera Biopharmaceuticals, Inc durante a execução deste estudo. Um autor era funcionário assalariado e acionista da Kythera Biopharmaceuticals, Inc durante a execução deste julgamento. Um autor foi Diretor Médico Sênior; Um autor foi vice-presidente de desenvolvimento clínico, bioestatística e gerenciamento de dados; e um autor foi Diretor Médico da Kythera Biopharmaceuticals, Inc, onde foram funcionários assalariados, acionistas e detentores de opções de ações durante a execução deste estudo. Dois autores são funcionários atuais da Sienna Biopharmaceuticals, Inc, Westlake Village, Califórnia.	F. C. Beddingfield
Jones et al., 2016.	√	KYTHERA Biopharmaceuticals, Inc.	Quatro autores receberam honorários, pagamento ou outra compensação pelo trabalho neste estudo. Um autor comprou ações após a conclusão do teste. Seis autores eram funcionários da Kythera Biopharmaceuticals, Inc, durante a execução deste estudo. Um autor é funcionário da Evidence Scientific Solutions, Filadélfia, PA e forneceu assistência de redação médica que foi apoiada pela Kythera Biopharmaceuticals, Inc.	F. C. Beddingfield
Glogau et al., 2019	√	KYTHERA Biopharmaceuticals, Inc.	Os autores receberam pagamento como investigadores para este ensaio clínico e anteriormente receberam subsídios, taxas de consultoria, suporte para viagens e pagamento para desenvolvimento de materiais educacionais e palestras da Kythera Biopharmaceuticals, Inc.	B. Bowen

Os estudos foram classificados como (U) pouco claro, quando não foi possível avaliar com certeza o status do patrocínio devido a informações faltantes mesmo após contarmos os autores por e-mail, (x) não-patrocinado, quando os autores informaram que o estudo foi não apoiado financeiramente por empresas e (√) patrocinado, quando os autores informaram que o estudo teve algum tipo de apoio financeiro por parte de empresas. O status de patrocínio foi definido se os autores o mencionaram no texto principal ou na seção de agradecimentos de seus estudos, independentemente do tipo de patrocinador (apoio financeiro, fornecimento de produtos, etc.). Todos os itens foram discutidos previamente pelos dois revisores para garantir consistência na interpretação dos itens.

Síntese dos resultados e meta-análise

Parâmetros demográficos

Todos os cinco estudos registraram a quantidade de pacientes que foram perdidos durante a aplicação do ATX-101 (26–30) e registraram a quantidade de pacientes que foram perdidos ao longo do acompanhamento. Três estudos (28–30) especificaram o número de pacientes que apresentavam gordura insuficiente para aplicação do ATX-101. Todos os estudos (26–30) especificaram o sucesso terapêutico precoce e registraram a média do índice de massa corpórea. Todos os estudos (26–30) registraram a quantidade de pacientes que tiveram descontinuidade do tratamento por efeitos adversos durante a aplicação do ATX-101. Todos os estudos (26–30) registraram o volume de ATX-101 utilizado. Mais detalhes dos parâmetros demográficos estão na Tabela 6.

Tabela 6 - Parâmetros demográficos por grupo de tratamento.

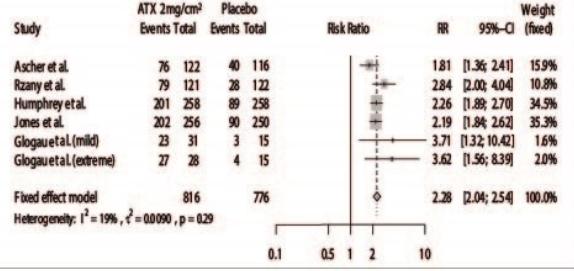
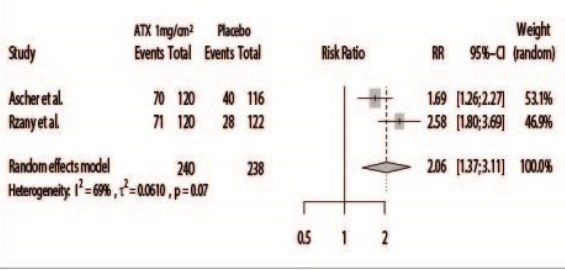
Author/Year	Total patients	Lost Follow-up (tratamento)	Segundo lost follow up (acompanhamento)	Gordura insuficiente para aplicação	Early therapeutic success	Treatment discontinuation because of AEs	Total injection volume (mean±standard)
Ascher et al., 2014.	A= 121 B= 122 Placebo=117	A=2 B=0 Placebo=2	A=3 B=2 Placebo=5	-	A=1 B=6 Placebo=1	A= 9 B= 14 Placebo= 2	A= 16.96 (7.87) B= 15.02 (8.24) Placebo= 19.16 (8.03)
Rzany et al., 2014.	A= 120 B= 121 Placebo=122	A=1 B=2 Placebo= 0	A=4 B=3 Placebo=2	-	A=9 B=13 Placebo=0	A=11 B= 12 Placebo= 2	-
Humphrey et al., 2016.	A=258 Placebo=258	A=5 Placebo=12	B=20 Placebo=15	B=44 Placebo=12	B=12 Placebo=1	B=23 Placebo= 6	A = 25.6 (14.6) Placebo = 32.3 (15.1)
Jones et al., 2016.	B=256 Placebo= 250	B=5 Placebo=5	B=7 Placebo=6	B=33 Placebo=5	B=9 Placebo=2	B=21 Placebo= 5	B= 25.0 (13.4) Placebo= 33.3 (12.9)
Glogau et al., 2019	B = 31 (Mild) Placebo = 16 (Mild) B = 30 (Extreme) Placebo = 16 (Extreme)	B = 0 (Mild) Placebo = 1 (Mild) B = 30 (Extreme) Placebo = 16 (Extreme)	B = 0 (Mild) Placebo = 1 (Mild) B = 1 (Extreme) Placebo = 1 (Extreme)	B = 13 (Mild) Placebo = 4 (Mild) B = 2 (Extreme) Placebo = 0 (Extreme)	B = 3 (Mild) Placebo = 0 (Mild) B = 1 (Extreme) Placebo = 0 (Extreme)	B = 3 (Mild) Placebo = 0 (Mild) B = 5 (Extreme) Placebo = 0 (Extreme)	B = 22.6 (12.9) Placebo = 27.8 (13.7)

ATX-101 (1mg/cm²) = A; ATX-101 (2mg/cm²) =B;(AEs) = Adverse events.

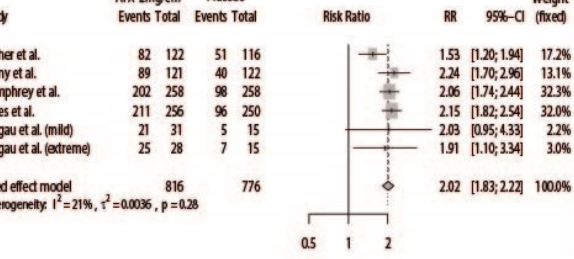
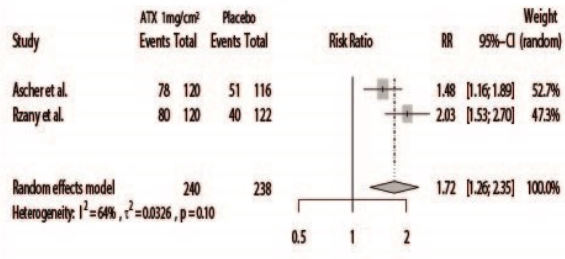
Resultados de Eficácia

Pacientes tratados com ATX-101 apresentaram resultados positivos significativos em todos os desfechos de eficácia, como CR-SMFRS \geq 1 ponto de melhora (ATX 2mg/cm² vs Placebo – RR: 2,28 (95%CI: 2,04; 2,54); ATX 1mg/cm² vs Placebo – RR: 2,06 (95%CI: 1,37; 3,11)), CR-SMFRS \geq 2 pontos de melhora (ATX 2mg/cm² vs Placebo – RR: 5,30 (IC 95%: 3,85; 7,30)), PR-SMFRS \geq 1 ponto de melhora (ATX 2mg/cm² vs Placebo – RR: 2,02 (IC 95%: 1,83; 2,22); ATX 1mg/cm² vs Placebo – RR: 1,72 (IC 95%: 1,26; 2,35)) e PR-SMFRS \geq 2 pontos de melhora (ATX 2mg/cm² vs Placebo – RR: 4,45 (IC 95%: 3,18; 6,23)), escore SSRS \geq 4 pontos de melhora (ATX 2mg/cm² vs Placebo – RR: 2,33 (IC 95%: 2,08; 2,62); ATX 1mg/cm² vs Placebo – RR: 2,09 (95 %IC: 1,68; 2,62)) e redução do volume submentoniano \geq 10% (ATX 2mg/cm² vs Placebo – RR: 8,43 (95%IC: 5,73; 12,43)) (Figura 3).

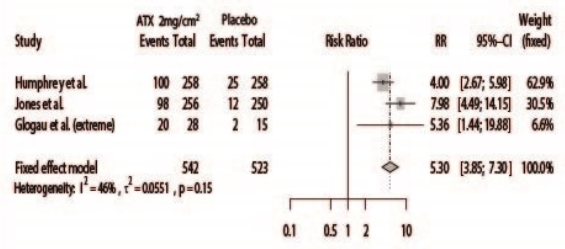
CR-SMFRS ≥1-point improvement



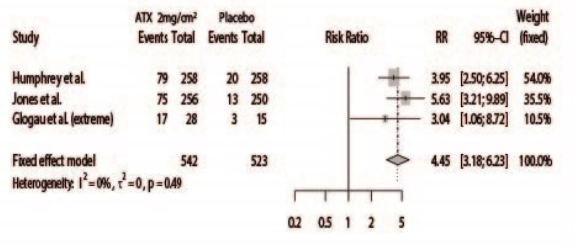
PR-SMFRS ≥1-point improvement



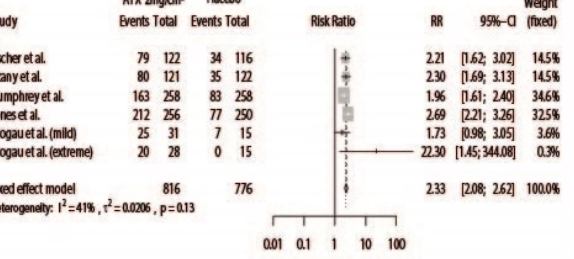
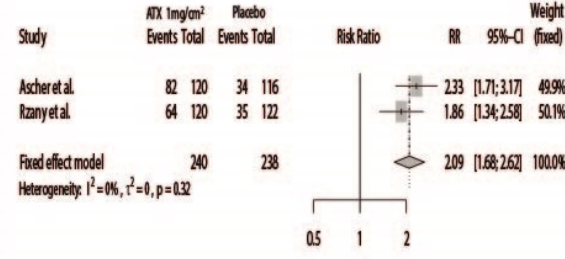
CR-SMFRS ≥2-point improvement



PR-SMFRS ≥2-point improvement



SSRS score ≥4-point improvement



Reduction in submental volume ≥ 10%

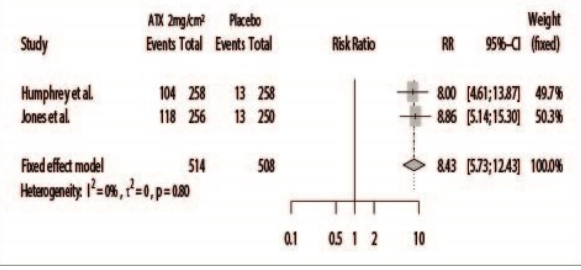


Figura 3 – Resultados do desfecho de eficácia.

Resultados de segurança

As análises para os desfechos de segurança demonstraram que pacientes tratados com ATX apresentam risco significativamente maiores de apresentarem os seguintes efeitos adversos: fibrose (ATX 2mg/cm² vs Placebo – RR: 9,74 (IC 95%: 6,08; 15,61); ATX 1mg/cm² vs Placebo – RR: 10,04 (IC 95%: 3,64; 27,68)), dor (ATX 2mg/cm² vs Placebo – RR: 2,38 (IC 95%: 1,86; 3,04); ATX 1mg/cm² vs Placebo – RR: 3,04 (IC 95%: 2,46; 3,77)), hematoma (ATX 1mg/cm² vs Placebo – RR: 1,27 (95) %CI: 1,07; 1,52)), eritema (ATX 2mg/cm² vs Placebo – RR: 1,61 (95%CI: 1,35; 1,93); ATX 1mg/cm² vs Placebo – RR: 1,80 (95%CI: 1,36; 2,39)), dormência (ATX 2mg/cm² vs Placebo – RR: 13,09 (95%CI: 9,48; 18,08); ATX 1mg/cm² vs Placebo – RR: 21,78 (95%CI: 9,04; 54,44)), inchaço (ATX 2mg/ cm² vs Placebo – RR: 2,22 (IC 95%: 1,76; 2,79)), edema (ATX 2mg/cm² vs Placebo – RR: 2,06 (IC 95%: 1,78; 2,39)), prurido (ATX 2mg/cm² vs Placebo – RR: 2,00 (IC 95%: 1,35; 2,97)), nódulo (ATX 2mg/cm² vs Placebo – RR: 5,66 (IC 95%: 3,16; 10,14)), cefaleia (ATX 2mg/cm² vs Placebo – RR: 2,07 (IC95%: 1,26; 3,41)) e parestesia (ATX 2mg/cm² vs Placebo – RR: 3,25 (IC95%: 2,04; 5,18)) (Figura 4).

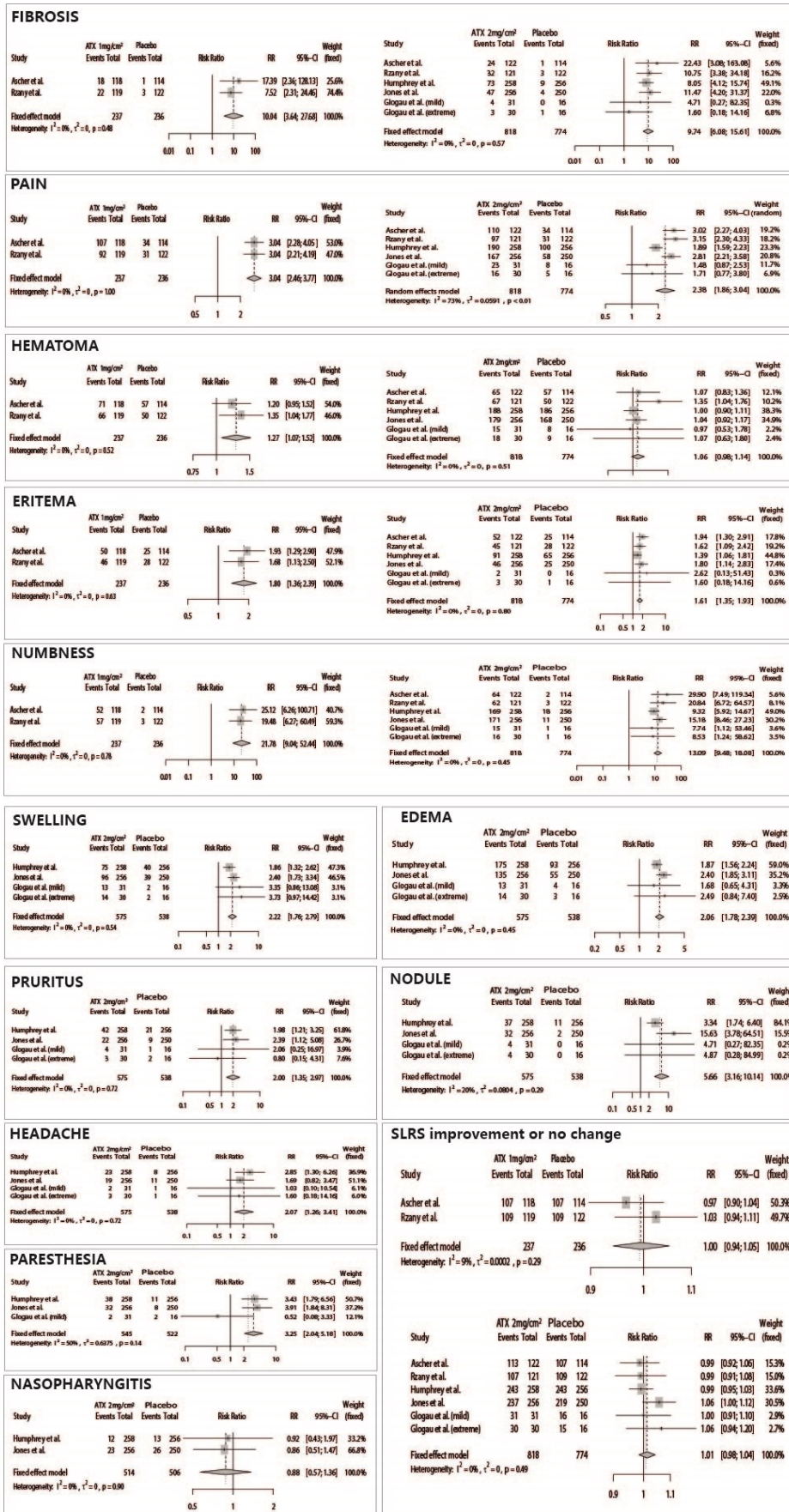


Figura 4 – Resultados do desfecho de segurança.

Certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência foi dividida de acordo com o desfecho específico avaliado nas análises. De modo geral, a certeza de evidência variou entre moderada (11 desfechos), baixa (16 desfechos) e muito baixa (1 desfecho). A Tabela 7 apresenta detalhes da avaliação de cada desfecho em relação a cada item do GRADE.

Tabela 7 – Classificação das Recomendações GRADE.

Certainty assessment							No. of patients		Effect	Certainty
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	
CR-SMFRS ≥ 1-point improvement (ATX 1 mg/cm² vs Placebo)										
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none ^c	141/240 (58.7%)	68/238 (28.6%)	RR 2.06 (1.37 to 3.11)	⊕⊕○○ LOW
CR-SMFRS ≥ 1-point improvement (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
5	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none ^c	608/816 (74.5%)	254/776 (32.7%)	RR 2.28 (2.04 to 2.54)	⊕⊕⊕○ MODERATE
CR-SMFRS ≥ 2-point improvement (ATX 2mg/cm² vs Placebo)										
3	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none ^c	218/542 (40.2%)	39/523 (7.5%)	RR 5.30 (3.85 to 7.30)	⊕⊕○○ LOW
PR-SMFRS ≥ 1-point improvement (ATX 1 mg/cm² vs Placebo)										
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none ^c	158/240 (65.3%)	91/238 (38.2%)	RR 1.72 (1.26 to 2.35)	⊕⊕○○ LOW
PR-SMFRS ≥ 1-point improvement (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
5	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none ^c	630/816 (77.2%)	297/776 (38.3%)	RR 2.02 (1.83 to 2.22)	⊕⊕⊕○ MODERATE
PR-SMFRS ≥ 2-point improvement (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
3	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none ^c	171/542 (31.5%)	36/523 (6.9%)	RR 4.45 (3.18 to 6.23)	⊕⊕○○ LOW
SSRS score ≥4-point improvement (ATX 1 mg/cm² vs Placebo)										
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none ^c	146/240 (60.8%)	69/238 (30.0%)	RR 2.09 (1.68 to 2.62)	⊕⊕○○ LOW
SSRS score ≥4-point improvement (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
5	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none ^c	579/816 (70.9%)	236/523 (45.1%)	RR 2.33 (2.08 to 2.62)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Reduction in submental volume ≥ 10% (ATX 2mg/cm² vs Placebo)										

2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none ^c	222/514 (43.2%)	26/508 (5.11%)	RR 8.43 (5.73 to 12.43)	⊕⊕○○ LOW
Fibrosis (ATX 1 mg/cm² vs Placebo)										
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none ^c	40/237 (16.9%)	4/236 (1.7%)	RR 10.04 (3.64 to 27.68)	⊕⊕○○ LOW
Fibrosis (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
5	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none ^c	183/818 (22.4%)	18/774 (2.3%)	RR 9.74 (6.08 to 15.61)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Pain (ATX 1 mg/cm² vs Placebo)										
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none ^c	199/237 (84.0%)	65/236 (27.5%)	RR 3.04 (2.46 to 3.77)	⊕⊕○○ LOW
Pain (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
5	RCT	serious ^a	serious ^d	not serious	not serious	none ^c	603/818 (73.7%)	236/774 (30.5%)	RR 2.38 (1.86 to 3.04)	⊕⊕○○ LOW
Hematoma (ATX 1 mg/cm² vs Placebo)										
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious	none ^c	137/237 (57.8%)	107/236 (45.3%)	RR 1.27 (1.07 to 1.52)	⊕⊕○○ LOW
Hematoma (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
5	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none ^c	532/818 (65.0%)	478/774 (61.8%)	RR 1.06 (0.98 to 1.14)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Eritema (ATX 1 mg/cm² vs Placebo)										
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none ^c	96/237 (40.5%)	43/236 (18.2%)	RR 1.80 (1.36 to 2.39)	⊕⊕○○ LOW
Eritema (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
5	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none ^c	239/818 (29.2%)	144/774 (18.6%)	RR 1.61 (1.35 to 1.93)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Numbness (ATX 1 mg/cm² vs Placebo)										
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none ^c	109/237 (46.0%)	5/236 (2.1%)	RR 21.78 (9.04 to 52.44)	⊕⊕○○ LOW

Numbness (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
5	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none ^c	497/818 (60.8%)	36/774 (25.1%)	RR 13.09 (9.48 to 18.08)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Swelling (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
3	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none ^c	198/575 (34.4%)	83/538 (15.4%)	RR 2.22 (1.76 to 2.79)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Edema (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
3	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none ^c	337/575 (58.6%)	155/538 (28.8%)	RR 2.06 (1.78 to 2.39)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Pruritus (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
3	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none ^c	71/575 (12.3%)	33/538 (6.1%)	RR 2.00 (1.35 to 2.97)	⊕⊕○○ LOW
Nodule (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
3	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none ^c	77/575 (13.4%)	13/538 (2.4%)	RR 5.66 (3.16 to 10.14)	⊕⊕○○ LOW
Headache (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
3	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none ^c	47/575 (8.2%)	21/538 (3.9%)	RR 2.07 (1.26 to 3.41)	⊕⊕○○ LOW
Paresthesia (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
3	RCT	serious ^a	serious ^d	not serious	serious ^b	none ^c	70/575 (12.2%)	19/538 (3.5%)	RR 3.25 (2.04 to 5.18)	⊕○○○ VERY LOW
Nasopharyngitis (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none ^c	35/514 (6.8%)	39/506 (7.7%)	RR 0.88 (0.57 to 1.36)	⊕⊕○○ LOW
SLRS improvement or no change (ATX 1 mg/cm² vs Placebo)										
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none ^c	216/237 (91.1%)	216/236 (91.5%)	RR 1.00 (0.94 to 1.05)	⊕⊕⊕○ MODERATE
SLRS improvement or no change (ATX 2 mg/cm² vs Placebo)										
5	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none ^c	761/818 (93.0%)	709/774 (91.6%)	RR 1.01	⊕⊕⊕○ MODERATE

(0.98 to
1.04)

IC, intervalo de confiança; RR, razão de risco.

a – Risco de viés devido a conflito de interesses - Reduzido em um nível.

b – Número de eventos inferior a 400 - Reduzido um nível.

c - Viés de publicação não avaliado

d - Alta heterogeneidade estatística inexplicada ($I^2 > 50\%$) e/ou nenhuma sobreposição de estimativas de efeito – Reduzida em um nível.

Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE

Alta certeza: Estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito se aproxima da estimativa do efeito.

Certeza moderada: Estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: É provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa certeza: Nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Certeza muito baixa: Temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: O efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

DISCUSSÃO

O presente estudo propôs avaliar a eficácia do ácido desoxicólico na redução da gordura submental, além da avaliação das medidas de segurança e do patrocínio da indústria. A meta-análise dos resultados mostraram que todos os pacientes tratados com essa substância apresentaram resultados positivos significativos em todos os desfechos de eficácia. Além disso, a meta-análise dos resultados de segurança mostrou que pacientes que recebem a aplicação do ácido desoxicólico apresentam maior propensão a dor, hematoma, prurido, parestesia, nodulação, fibrose, cefaleia e eritema. Com relação ao patrocínio da indústria, todos os estudos inclusos declararam ter recebido financiamento ou patrocínio, além do vínculo empregatício de autores nas empresas.

O ácido desoxicólico é produzido de forma endógena no intestino e armazenado na vesícula biliar (31). Sua função consiste na emulsificação e solubilização de lipídios para facilitar a absorção pelo trato gastrointestinal (32). A indústria farmacêutica desenvolveu o ácido desoxicólico sintético, o qual anteriormente era utilizado em associação com a fosfatidilcolina e anfotericina B e aplicado no tratamento de lipomas e fabricação de vacinas contra o vírus influenza (32,33). Posteriormente, estudos foram realizados com o objetivo de avaliar a aplicação do ácido desoxicólico puro na redução da gordura submental. Assim, a substância pura foi denominada ATX-101 (nome comercial Kybella®) (Kythera Biopharmaceuticals, Inc), sendo aprovado em 2015 pela FDA nos Estados Unidos e Canadá, tornando-se a primeira droga injetável para redução da gordura submental (34,35).

Os resultados desta metanálise demonstraram que o ácido desoxicólico (ATX-101), independente da dose avaliada, é eficaz na redução da gordura submental em relação ao placebo. A substância apresentou alguns efeitos adversos que demonstraram, de acordo com os estudos elegíveis, ser bem-toleráveis. Em um estudo realizado por McDiarmid e colaboradores (2014) (36), observou-se que o tratamento com o ATX-101 apresentou ação na redução do CR-SMFRS em 4,4 vezes e de 4,8 vezes do SSRS quando comparado ao placebo. Além disso, os resultados do estudo de Dover et al. (2018) (37) mostraram que a redução da gordura submental permaneceu por pelo menos 2 a 3 meses após o tratamento com ATX-101. Os autores desse estudo (37) hipotetizam que a lise da membrana celular dos adipócitos aliada a resposta inflamatória tecidual estimula a remodelação tecidual e a síntese de colágeno na região submental, o que leva a ação prolongada do ácido desoxicólico. Humphrey e colaboradores (2021) (38) observaram que a permanência dos resultados foi mantida por até 3

anos na maioria dos pacientes, assim como a satisfação. Vale ressaltar que as avaliações foram feitas de maneira subjetiva e não validadas por estudos anteriores.

O ácido desoxicólico, quando injetado, rompe a membrana celular dos adipócitos e gera uma resposta inflamatória que remove do local da aplicação os detritos celulares e moléculas lipídicas (39). A avaliação das medidas de resultado de segurança demonstra que os pacientes apresentaram um maior risco de fibrose, dor, eritema e dormência associados ao ácido desoxicólico nas concentrações de 1mg/cm² e 2mg/cm² em relação às substâncias placebo. A aplicação do ATX pode estimular a ação adipocitolítica e proporcionar complicações sem causas bem definidas, tais como a necrose da pele, lesão nervosa, alopecia e eventos vasculares (40,41). Um estudo *in vitro*, realizado por Thuangtong e colaboradores (2010) (42), demonstrou que o deoxicolato de sódio causa lise no tecido adiposo e ocasiona morte dos adipócitos. As reações adversas geralmente se resolvem no intervalo de 28 dias entre as sessões de tratamento e a maioria dessas complicações apresentaram intensidade leve ou moderada (36).

Os efeitos de inchaço, edema, prurido, nódulo, dor de cabeça e parestesia foram associados a concentração de 2mg/cm² do ácido desoxicólico. No estudo de Ascher e colaboradores (2014) (26), a dor no local de injeção, hematomas, inchaço, eritema, dormência e endurecimento foram os eventos adversos mais frequentes. Estes efeitos podem estar associados a área do tratamento e de forma temporária e com regressão espontânea (26,27). Autores afirmam que no 28º dia observa-se migração de fibroblastos e remissão do processo inflamatório e, possivelmente devido a esse fato, recomendam um intervalo de 30 dias entre as aplicações (28,31,34,35,42). Todos os estudos elegíveis mantiveram um intervalo de 28 dias entre as injeções do ATX-101, apesar de 10% dos pacientes descontinuarem o tratamento por conta dos efeitos adversos.

Na presente revisão sistemática avaliamos o risco de viés de patrocínio da indústria. Este viés é definido como a combinação de vários fatores do projeto, dados, análise e apresentação que tendem a produzir resultados de pesquisa manipulados (43). Autores defendem que estudos patrocinados pela indústria farmacêutica são mais propensos a relatar resultados e conclusões que favorecem o medicamento em detrimento do placebo (16,44). Apesar de 29% a 69% dos ensaios clínicos em diversas áreas médicas declararem conflito de interesse (45), sabe-se que alguns tipos de financiamento de estudo parecem induzir desfechos positivos nas pesquisas (46), deste modo, ainda que a declaração de conflitos de interesse seja feita, é recomendável que os resultados sejam questionados quanto a sua confiabilidade. Estudos que avaliaram patrocínio da indústria e seus resultados, constataram que estudos

patrocinados pela indústria farmacêutica são mais favoráveis ao produto do patrocinador em comparação com estudos com outras fontes de patrocínio (16).

Todos os estudos da presente revisão (26–30) declararam ter recebido financiamento ou patrocínio por empresas e também deixaram explícito o tipo de patrocínio e o vínculo empregatício dos autores nas empresas. Bradley e colaboradores (2020) (47) defendem que o registro de conflito ou declaração de interesse devem se tornar mais abertos para estabelecer confiança na objetividade da pesquisa.

Entre as limitações desta revisão sistemática podemos citar um pequeno número de estudos elegíveis que se enquadram nos critérios de elegibilidade. Dentre os cinco estudos elegíveis, a maioria (28–30) apresentaram alto risco de viés, além dos cinco estudos demonstrarem algumas preocupações tanto nos resultados de eficácia quanto nos de segurança. Embora já exista outra revisão recente sobre a utilização do ATX-101 na eficiência e segurança da gordura submental (48), a presente revisão tem como ponto positivo a realização da avaliação do viés de patrocínio da indústria que é importante nos estudos de produtos farmacêuticos e multicêntricos. Nessa revisão utilizamos o GRADE para avaliar a certeza de evidência, que mostrou desfechos que variaram entre moderada e baixa certeza de evidência.

CONCLUSÃO

Apesar da baixa e moderada evidência, os estudos mostraram efeito positivo em relação a eficácia do ácido desoxicólico, independente da dose utilizada. Foram apresentados efeitos adversos que se demonstraram de baixa magnitude e bem toleráveis como resultados de segurança. O viés de patrocínio da indústria foi identificado em todos os estudos. Estudos clínicos independentes são encorajados.

REFERÊNCIAS

1. Oh CH, Shim JS, Bae KI, Chang JH. Clinical application of cryolipolysis in Asian patients for subcutaneous fat reduction and body contouring. *Arch Plast Surg*. 2020 Jan;47(1):62–9.
2. Mazzoni D, Lin MJ, Dubin DP, Khorasani H. Review of non-invasive body contouring devices for fat reduction, skin tightening and muscle definition. *Australas J Dermatol*. 2019 Nov;60(4):278–83.

3. Araco A, Gravante G, Gentile P, Cervelli V. Surgical site infections after post-bariatric abdominoplasty and flank liposuction: a case-control study focusing on the quantity of tissue removed. *Surg Today*. 2012 Jan;42(1):97–9.
4. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery's Cosmetic Surgery National Data Bank: Statistics 2018. *Aesthet Surg J*. 2019 Jun 21;39(Suppl_4):1–27.
5. Hatfeg DA, Koshy JC, Sandoval SE, Echo AP, Izaddoost SA, Hollier LH. The Submental Fat Compartment of the Neck. *Semin Plast Surg*. 2009 Nov;23(4):288–91.
6. Rohrich RJ, Rios JL, Smith PD, Gutowski KA. Neck rejuvenation revisited. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Oct;118(5):1251–63.
7. Rzany B, Carruthers A, Carruthers J, Flynn TC, Geister TL, Görtelmeyer R, et al. Validated composite assessment scales for the global face. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2012 Feb;38(2 Spec No.):294–308.
8. Hamermesh DS. Beauty Pays: Why Attractive People Are More Successful [Internet]. *Beauty Pays*. Princeton University Press; 2011 [cited 2022 Feb 7]. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/9781400839445/html>
9. Stevens WG, Pietrzak LK, Spring MA. Broad overview of a clinical and commercial experience with CoolSculpting. *Aesthet Surg J*. 2013 Aug 1;33(6):835–46.
10. Fatemi A. High-intensity focused ultrasound effectively reduces adipose tissue. *Semin Cutan Med Surg*. 2009 Dec;28(4):257–62.
11. Rotunda AM, Kolodney MS. Mesotherapy and phosphatidylcholine injections: historical clarification and review. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2006 Apr;32(4):465–80.
12. Hwang SR, Kim IJ, Park JW. Formulations of deoxycholic for therapy: a patent review (2011 - 2014). *Expert Opin Ther Pat*. 2015;25(12):1423–40.
13. Beer K, Weinkle SH, Cox SE, Rubin MG, Shamban A, Somogyi C. ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection) for Reduction of Submental Fat: Results From a 12-Month Open-Label Study. *J Drugs Dermatol JDD*. 2019 Sep 1;18(9):870–7.
14. Yagima Odo ME, Cucé LC, Odo LM, Natrielli A. Action of sodium deoxycholate on subcutaneous human tissue: local and systemic effects. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2007 Feb;33(2):178–88; discussion 188-189.
15. Schwendicke F, Tu YK, Blunck U, Paris S, Göstemeyer G. Effect of Industry Sponsorship on Dental Restorative Trials. *J Dent Res*. 2016 Jan 1;95(1):9–16.
16. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 8];(2). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.MR000033.pub3/abstract?cookiesEnabled>

17. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, Montori VM, Schünemann H, Sprague S, et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2004 Feb 17;170(4):477–80.
18. Del Parigi A. Industry funded clinical trials: bias and quality. *Curr Med Res Opin.* 2012 Jan;28(1):23–5.
19. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015 Jan 1;4(1):1.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev.* 2021 Mar 29;10(1):89.
21. Aromataris E, Munn Z, editors. *JBI Manual for Evidence Synthesis* [Internet]. JBI; 2020 [cited 2021 Aug 15]. Available from: <https://wiki.jbi.global/display/MANUAL>
22. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
23. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019 Aug 28;366:14898.
24. Dos Santos MBF, Agostini BA, de Moraes RR, Schwendicke F, Sarkis-Onofre R. Industry sponsorship bias in clinical trials in implant dentistry: Systematic review and meta-regression. *J Clin Periodontol.* 2019 Apr;46(4):510–9.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):407–15.
26. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Dec;28(12):1707–15.
27. 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. *Br J Dermatol.* 2014 Feb;170(2):445–53.
28. Humphrey S, Sykes J, Kantor J, Bertucci V, Walker P, Lee DR, et al. ATX-101 for reduction of submental fat: A phase III randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Oct;75(4):788-797.e7.
29. Jones DH, Carruthers J, Joseph JH, Callender VD, Walker P, Lee DR, et al. REFINE-1, a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial With ATX-101, an Injectable Drug for Submental Fat Reduction. *Dermatol Surg.* 2016 Jan;42(1):38–49.

30. Glogau RG, Glaser DA, Callender VD, Yoelin S, Dover JS, Green JB, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3b Study of ATX-101 for Reduction of Mild or Extreme Submental Fat. *Dermatol Surg*. 2019 Dec;45(12):1531–41.
31. Dayan SH, Humphrey S, Jones DH, Lizzul PF, Gross TM, Stauffer K, et al. Overview of ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection): A Nonsurgical Approach for Reduction of Submental Fat. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2016 Nov;42 Suppl 1:S263–70.
32. Fagien S, McChesney P, Subramanian M, Jones DH. Prevention and Management of Injection-Related Adverse Effects in Facial Aesthetics: Considerations for ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection) Treatment. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2016 Nov;42 Suppl 1:S300–4.
33. Rotunda AM, Ablon G, Kolodney MS. Lipomas treated with subcutaneous deoxycholate injections. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):973–8.
34. Georgesen C, Lipner SR. The development, evidence, and current use of ATX-101 for the treatment of submental fat. *J Cosmet Dermatol*. 2017 Jun;16(2):174–9.
35. Walker P, Lee D. A phase 1 pharmacokinetic study of ATX-101: serum lipids and adipokines following synthetic deoxycholic acid injections. *J Cosmet Dermatol*. 2015 Mar;14(1):33–9.
36. McDiarmid J, Ruiz JB, Lee D, Lippert S, Hartisch C, Havlickova B. Results from a Pooled Analysis of Two European, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Studies of ATX-101 for the Pharmacologic Reduction of Excess Submental Fat. *Aesthetic Plast Surg*. 2014;38(5):849–60.
37. Dover JS, Shridharani SM, Bloom JD, Somogyi C, Gallagher CJ. Reduction of Submental Fat Continues Beyond 28 Days After ATX-101 Treatment: Results From a Post hoc Analysis. *Dermatol Surg*. 2018 Nov;44(11):1477–9.
38. Humphrey S, Cohen JL, Bhatia AC, Green LJ, Green JB, Bowen B. Improvements in Submental Contour up to 3 Years After ATX-101: Efficacy and Safety Follow-Up of the Phase 3 REFINE Trials. *Aesthet Surg J*. 2021 Feb 22;41(11):NP1532–9.
39. Shridharani SM. Improvement in Jowl Fat following ATX-101 Treatment: Results from a Single-Site Study. *Plast Reconstr Surg*. 2020 Apr;145(4):929–35.
40. Farina GA, Cherubini K, de Figueiredo MAZ, Salum FG. Deoxycholic acid in the submental fat reduction: A review of properties, adverse effects, and complications. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Oct;19(10):2497–504.
41. Ibáñez-Vicente C, Carrato-Gomez M, Meccariello L, Ripani U, Bisaccia M. Current status of localized submental fat treatment with sodium deoxicolate (ATX-101). *Med Glas Off Publ Med Assoc Zenica-Doboj Cant Bosnia Herzeg*. 2021 Feb 1;18(1):148–52.
42. Thuangtong R, Bentow JJ, Knopp K, Mahmood NA, David NE, Kolodney MS. Tissue-Selective Effects of Injected Deoxycholate. *Dermatol Surg*. 2010 Jun;36(6):899–908.

43. Ioannidis JPA. Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med.* 2005 Aug;2(8):e124.
44. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med.* 2007 Jun;4(6):e184.
45. Perlis RH, Perlis CS, Wu Y, Hwang C, Joseph M, Nierenberg AA. Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2005 Oct;162(10):1957–60.
46. Lopez J, Musavi L, Quan A, Calotta N, Juan I, Park A, et al. Trends, Frequency, and Nature of Surgeon-Reported Conflicts of Interest in Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Oct;140(4):852–61.
47. Bradley SH, DeVito NJ, Lloyd KE, Richards GC, Rombey T, Wayant C, et al. Reducing bias and improving transparency in medical research: a critical overview of the problems, progress and suggested next steps. *J R Soc Med.* 2020 Nov 1;113(11):433–43.
48. Cunha KS, Lima F, Cardoso RM. Efficacy and safety of injectable deoxycholic acid for submental fat reduction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021 Mar;14(3):383–97.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da metanálise, pode-se concluir que o ácido desoxicólico, independente das diferentes concentrações, é uma substância eficaz no tratamento de redução da gordura submental em relação às substâncias placebo. A análise dos resultados de segurança permitiu observar efeitos adversos, que segundo autores de estudos elegíveis, foram de baixa a moderada intensidade e toleráveis. É válido ressaltar que apesar desta afirmação, aproximadamente 10% dos pacientes que receberam o ácido desoxicólico em seus tratamentos, descontinuaram os mesmos por conta dos efeitos adversos. Deste modo é perigoso afirmar que se trata de uma substância “segura”, uma vez que a tolerância aos desconfortos é variável de paciente para paciente. Além disso, pelo fato de todos os estudos se encontrarem vinculados às empresas fabricantes, eles se encontram viesados, sendo estudos independentes encorajados à fim de averiguar a confiabilidade dos dados.

Referências

- ANDERSON, J. J.; FELSON, D. T.; MEENAN, R. F. Secular changes in published clinical trials of second-line agents in rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 34, n. 10, p. 1304–1309, out. 1991. <https://doi.org/10.1002/art.1780341015>
- ASCHER, B. et al. 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**, v. 28, n. 12, p. 1707–1715, dez. 2014. <https://doi.org/10.1111/jdv.12377>
- GOODMAN, G. J. et al. Randomized, Placebo-Controlled Phase 1/2 Study to Determine the Appropriate ATX-101 Concentration for Reduction of Submental Fat. **Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]**, v. 47, n. 8, p. 1065–1070, 1 ago. 2021. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000003092>
- GUPTA, J. et al. Deoxycholic Acid (ATX-101) for Fat Reduction. **Journal of drugs in dermatology: JDD**, v. 20, n. 11, p. 1169–1173, 1 nov. 2021. <https://doi.org/10.36849/JDD.3936>
- HUMPHREY, S. et al. 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, out. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.028>
- HUMPHREY, S. et al. 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. NP1532–NP1539, 22 fev. 2021. <https://doi.org/10.1093/asj/sjab100>
- MANSTEIN, D. et al. Selective cryolysis: a novel method of non-invasive fat removal. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 40, n. 9, p. 595–604, nov. 2008. <https://doi.org/10.1002/lsm.20719>
- MULHOLLAND, R. S.; PAUL, M. D.; CHALFOUN, C. Noninvasive body contouring with radiofrequency, ultrasound, cryolipolysis, and low-level laser therapy. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 38, n. 3, p. 503–520, vii–iii, jul. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2011.05.002>
- NELSON, A. A.; WASSERMAN, D.; AVRAM, M. M. Cryolipolysis for reduction of excess adipose tissue. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 28, n. 4, p. 244–249, dez. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2009.11.004>
- PARK, J.-H. et al. Evaluation of safety and efficacy of noninvasive radiofrequency technology for submental rejuvenation. **Lasers in Medical Science**, v. 31, n. 8, p. 1599–1605, nov. 2016. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2023-7>
- PISTOR, M. [What is mesotherapy?]. **Le Chirurgien-Dentiste De France**, v. 46, n. 288, p. 59–60, 21 jan. 1976.

THOMAS, M. K.; D'SILVA, J. A.; BOROLE, A. J. Injection Lipolysis: A Systematic Review of Literature and Our Experience with a Combination of Phosphatidylcholine and Deoxycholate over a Period of 14 Years in 1269 Patients of Indian and South East Asian Origin. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, v. 11, n. 4, p. 222–228, dez. 2018. https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_117_18

WYATT, J. Use and sources of medical knowledge. **Lancet (London, England)**, v. 338, n. 8779, p. 1368–1373, 30 nov. 1991. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92245-W](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92245-W)