

Fisioter Bras 2017;18(3);349-55

REVISÃO

Uso de injeções lipolíticas com desoxicolato de sódio em depósitos de gordura: contexto histórico e atual

Lipolysis injections with sodium deoxycholate: historical and current context

Édina Poletto

Biomédica graduada pela UFRGS, pós-graduação em Biomedicina Estética pelo Núcleo de Estudo e Treinamento Ana Carolina Puga (NEPUGA), Biomédica Esteta na Clínica Corpare, Porto Alegre/RS

Recebido 15 de setembro de 2016, aceito 15 de março de 2017

Endereço para correspondência: Édina Poletto, Rua Quintino Bocaiúva, 699 Bairro Moinhos de Vento 90440-050 Porto Alegre RS, E-mail: edinapoletto@gmail.com

Resumo

Desde a primeira publicação a respeito, em 2001, a aplicação de injeções lipolíticas para gordura localizada tornou-se um procedimento amplamente utilizado na clínica. Consiste de múltiplas injeções subcutâneas de compostos lipolíticos, que podem ter diversos mecanismos de ação. O fármaco mais utilizado atualmente, o desoxicolato de sódio, foi descoberto por acaso, em uma associação com fosfatidilcolina em que sua única função era de veículo da fórmula. Conforme estudos foram sendo realizados, concluiu-se que a ação no tecido era devido ao desoxicolato, um sal biliar que emulsiona os lipídios da membrana celular, resultando em lise do adipócito e conseqüente necrose do tecido adiposo. Seus principais efeitos adversos, muito frequentemente relatados, incluem dor intensa, edema e formação de nódulos fibrosos nos pontos aplicados. Em decorrência de falhas na aplicação, alguns efeitos adversos mais graves podem ocorrer, como injúria do nervo facial e infecções persistentes. Apesar destes, a utilização de desoxicolato de sódio na camada subcutânea apresenta resultados muito positivos, como publicado em diversos ensaios clínicos, inclusive com relação à satisfação do paciente perante o desfecho final, sendo, portanto, uma boa escolha de técnica para contorno corporal e diminuição de depósitos de gordura localizados.

Palavras-chave: injeções lipolíticas, gordura localizada, desoxicolato de sódio, fosfatidilcolina.

Abstract

Since the first paper, in 2001, injection lipolysis for localized fat deposits became a widely used procedure in the clinics. It consists basically of multiple subcutaneous injections of lipolytic compounds, with many different mechanisms of action. The most used drug nowadays is sodium deoxycholate, initially thought to be only the solubilizing vehicle in the phosphatidylcholine formula. As studies were performed, it was concluded that the changes seen in the tissue was due to sodium deoxycholate, a biliary salt which emulsifies membrane lipids, resulting in adipocyte lysis and consequent adipose tissue necrosis. Its main adverse events include pain, oedema and fibrous nodules. Due to poor technique, more serious adverse events may happen, such as nerve injury or persistent infection by mycobacterium. In spite of these, the use of sodium deoxycholate presents great results, as published in many clinical trials, including patient's satisfaction at the end of the treatment, which is of much value in the aesthetics field. Therefore, mesotherapy using sodium deoxycholate is a good choice for body contouring and localized fat deposits

Key-words: injection lipolysis, localized fat, sodium deoxycholate, phosphatidylcholine.

Introdução

O primeiro trabalho utilizando injeções localizadas de compostos lipolíticos para diminuição de depósitos de gordura foi publicado por uma brasileira, em 2001. O trabalho descreve a injeção de Lipostabil® (Aventis Pharma, Alemanha), composto de fosfatidilcolina (FC) e desoxicolato de sódio (DC), em acúmulos de gordura na pálpebra inferior de 30 pacientes [1]. Todos apresentaram diminuição da gordura no local, avaliado por fotografia, e o efeito se manteve visível por até 2 anos. Em 2003, Rittes publicou um novo trabalho tratando

depósitos de gordura generalizados, apresentando somente documentação fotográfica, mas resultados promissores [2].

Após a publicação de Rittes, outros grupos testaram o mesmo composto para gordura localizada em seus pacientes e os mesmos resultados positivos foram encontrados [3,4]. Em meados de 2005 é que começaram a surgir os principais trabalhos da área, caracterizando os compostos e a aplicação [5]. Inicialmente, acreditava-se que o efeito lipolítico observado utilizando o composto comercial Lipostabil® era somente devido à FC, e nenhuma atenção se dava ao outro composto da fórmula, o desoxicolato de sódio (DC), que é um sal biliar utilizado na indústria farmacêutica como veículo para fármacos injetáveis pouco solúveis, como a anfotericina B.

Em 2004, Rotunda *et al.* [6] utilizaram tecido porcino e cultura celular para avaliar a ação, separadamente, da fórmula de fosfatidilcolina, do veículo desoxicolato de sódio e de Triton-X 100, um detergente utilizado para romper membranas celulares. Todos os compostos lisaram membranas celulares de forma inespecífica, sugerindo que a ação da fórmula de FC, na verdade, se deve ao DC presente e que este atua similarmente a um detergente. Posteriormente, outros trabalhos reforçaram esta teoria, embora a atuação da FC não tenha sido totalmente anulada de imediato [7].

Acreditava-se que a FC possuía um papel importante no resultado e não deveria ser retirada da mescla aplicada, causando efeitos lipolíticos por até 8 semanas pós-tratamento [8]. A presença de FC numa concentração ideal alteraria o equilíbrio de fosfolípidios, ativando a cascata de sinalização das caspases, que resulta em morte celular por apoptose [5]. Além disso, suas ações estariam relacionadas também ao transporte de triglicerídeos e ácidos graxos para fora do adipócito, pela formação de micelas ou via lipoproteínas de alta densidade (HDL) – que são formadas principalmente de FC – que aumentam de número na circulação quando Lipostabil® é utilizado [9]. Por fim, outro mecanismo proposto da ação da FC é devido à inflamação desencadeada no local, que levaria à hidrólise dos fosfolípidios de membrana [5,10]. Entretanto, nenhuma das hipóteses foi confirmada e, por fim, num ensaio clínico com 38 pacientes, chegou-se à conclusão que o principal agente redutor de gordura é mesmo o desoxicolato de sódio, que provoca necrose do tecido adiposo e por isso o resultado é tão visível [11]. A FC, por sua vez, atuaria como um tampão, diminuindo o pH alto do DC e isso, teoricamente, atenuaria o efeito imediato do DC e diminuiria os efeitos adversos, mantendo os resultados [7].

Alterações morfológicas

Nas primeiras horas pós-injeção de FC+DC ou DC somente, os adipócitos já começam a diminuir de tamanho nos pontos aplicados, com alteração da arquitetura do tecido e dano pronunciado ao tecido adiposo e tecido conjuntivo adjacente, com formação de fibrose [12,13], sem diferença aparente entre as formulações. Após alguns dias, há uma diminuição significativa do número e do tamanho dos adipócitos do local [14].

Macroscopicamente, a gordura se torna mais amarelada, o volume de tecido é reduzido e há formação de pequenos nódulos densos nos locais de aplicação. Essa fibrose observada é desejada, porque externamente é visto como retração da pele, o que melhora situações de flacidez cutânea [15]. Além disso, há também uma melhora na textura da pele, com 12% de aumento na espessura da derme, contribuindo para o resultado final observado externamente [7].

É importante ressaltar que as modificações observadas foram localizadas nos pontos de injeção, não tendo alterações nas áreas adjacentes, restando locais completamente não afetados [14].

Processo inflamatório

Imediatamente após aplicação de DC, foi observada paniculite lobular e reação inflamatória intensa, com composição celular inicial predominante de neutrófilos granulócitos. Em poucos dias, a composição dos componentes muda para linfócitos, macrófagos, células espumosas [14] e células gigantes multinucleadas [15], que são atraídos pela quantidade de debris celular no local. Nesta fase, há superexpressão das citocinas pro-inflamatórias TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-10 [16], reforçando o perfil inflamatório agudo causado pelas injeções.

Morte celular

Além de provocar lise da membrana celular pela ação emulsionante, o DC produz intenso estresse oxidativo no local, o que também contribui para o dano à membrana, sendo que DC a 5% é eficaz nestes dois mecanismos [17]. Há evidências que nem o DC nem a combinação com FC induzem apoptose, conforme resultado de análises de expressão de componentes de cascatas sinalizadoras, como caspase-3 [12], Bcl-2 e Bax [17]. Por outro lado, apesar da expressão de caspase-3 não se alterar, há superexpressão de caspase-8 uma semana após o procedimento [18], que está relacionada com o início da sinalização para apoptose. Este ponto parece controverso e pouco esclarecido até o momento, necessitando de mais estudos que investiguem mais pontos da sinalização apoptótica.

Testes *in vitro* mostraram os efeitos citotóxicos da fórmula FC+DC sobre vários tipos celulares, incluindo fibroblastos, células endoteliais, e músculo esquelético [19]. *In vivo*, também foi observada necrose não específica de vários tecidos, como derme, parede vascular, terminações nervosas e glândulas sudoríparas, por volta de um mês após a aplicação [7]. Entretanto, há indícios de que o DC atua de maneira menos grosseira em tecidos ricos em proteínas, resultando em uma pequena seletividade ao tecido adiposo, já que este é relativamente deficiente em proteínas associadas ou albumina intersticial [20].

Alterações bioquímicas

Nos primeiros anos utilizando injeções lipolíticas, postulava-se que, de alguma forma, a FC ou o DC induziriam lipólise no tecido. Entretanto, num ensaio realizado em linhagem de células adiposas, administrando FC, DC ou uma combinação de ambos, não foi constatada lipólise estatisticamente significativa em nenhum dos grupos (via ensaio de detecção de glicerol, produto da lipólise), embora tenha tido redução de células por diminuição da viabilidade celular, já que estes compostos são citotóxicos [21]. Estes dados juntamente com outros estudos que usam disseções de abdominoplastias reforçam a teoria de que a ação do FC+DC ou DC independe do metabolismo, tendo atuação direta na célula [12]. Ou seja, a redução observada não é devido ao estímulo à lipólise, mas sim à lise direta de adipócitos, e esses dois mecanismos normalmente são confundidos pelos praticantes da técnica.

Biópsias de tecido adiposo pós-tratamento mostram que a expressão de leptina e de lipase hormônio sensível diminuem uma semana após injeções de FC+DC, permanecendo subexpressas por até 8 semanas [18]. O autor discute que esta expressão reduzida é devido à diminuição da massa adiposa causada pela necrose, que então secreta menos hormônio e proteína.

De acordo com a hipótese de Rose *et al.* [10], a eliminação da gordura após o tratamento com FC+DC se daria pela presença acentuada de macrófagos e células espumosas no local, que fagocitam a gordura liberada dos adipócitos lisados, impedindo-a de ir para a circulação sistêmica de forma livre. Dessa maneira, os perfis lipídico, hepático e renal do paciente se manteriam normais, como de fato observado por Hexsel em 2003 [3]. Nesse contexto, o tratamento com FC+DC também não alterou a glicemia de sete pacientes participantes de outro ensaio clínico [18].

Num estudo com 10 indivíduos recebendo aplicações de DC no abdômen [22], observou-se um aumento imediato de 3.6 vezes na concentração plasmática de ácido desoxicólico após a aplicação de 100 mg do fármaco, que decaíram após 12 horas. Além disso, não houve aumento significativo nas concentrações plasmáticas de lipídios ou adipocinas. Por outro lado, o estudo apresenta uma amostra pequena e saudável que não reflete o perfil da população que busca este tipo de tratamento.

Ensaio clínico e eficácia

Nos últimos anos, muitos ensaios clínicos mais rigorosos foram publicados utilizando FC e/ou DC para avaliar eficácia e segurança de maneira confiável e com competência científica.

Quarenta e cinco indivíduos participaram de um ensaio clínico controlado e duplo-cego utilizando FC+DC no tratamento de depósitos de gordura na pálpebra inferior, avaliados por registro fotográfico, e o resultado mostrou que não houve diferença entre os grupos [23]. Para gordura abdominal, o uso de FC+DC foi avaliado num ensaio clínico randomizado e controlado,

que recrutou 13 mulheres para receber as injeções lipolíticas num lado do abdômen, enquanto que o outro lado permaneceu sem intervenções. Somente 7 mulheres continuaram na pesquisa e fizeram até quatro sessões, com intervalos de 8 semanas entre as sessões. Ao término, não foi observada diferença estatisticamente significativa na composição corporal, mas sim na espessura da dobra cutânea do abdômen, com redução de 9 mm na porção tratada em comparação à não tratada [18].

Um único estudo avaliando eficácia de FC+DC no culote foi realizado em 26 mulheres em 2008. As aplicações eram feitas no culote direito, 3 sessões a cada 21 dias, e o culote esquerdo foi mantido como controle. Foram feitas avaliações por medidas, por fotografias e por *Lipometer*, técnica não invasiva que avalia a espessura da gordura subcutânea. Na conclusão o estudo, não foi observada diferença entre os dois culotes em nenhum dos métodos de avaliação utilizados. Além disso, apenas 2 dos 26 pacientes relataram interesse em fazer o tratamento no lado esquerdo [24].

O autor discute na mesma publicação [24] que muitos dos resultados positivos publicados utilizando injeções lipolíticas podem ser devido às mudanças de hábitos que os profissionais instruem o paciente a adotar ao início do tratamento e que isto poderia incrementar o real efeito do procedimento. Além disso, cada estudo publicado utiliza um protocolo de aplicação diferente, o que dificulta a análise dos dados em conjunto.

Co *et al.*, em 2007 [25], testaram a associação de FC+DC com silício orgânico (SiO), baseado na ideia de que o silício tem propriedades lipolíticas e regenerativas. O estudo envolveu 12 indivíduos, divididos em dois grupos: PC+DC e PC+DC+SiO, com até 5 sessões de injeções no submento a cada 15 dias. Como resultado, não foi observada diferença entre os grupos, embora tenha ocorrido uma diminuição da gordura no local.

Em 2014, o mesmo grupo de pesquisa publicou dois ensaios clínicos similares [26,27] usando uma forma purificada de DC (ATX-101) em gordura submental, ambos de fase III, duplo-cego, multicêntrico, controlado e randomizado e utilizando mesmo desenho experimental e mesma metodologia em 363 e 360 indivíduos. Nos dois trabalhos, os sujeitos da pesquisa foram randomicamente alocados em três grupos: placebo, 1 mg ATX-101 por cm^2 e 2 mg ATX-101 por cm^2 . Foi avaliada a diminuição da gordura submental por paquímetro, por escore clínico padronizado, pela satisfação do paciente perante o tratamento e pela presença de efeitos adversos. Os resultados de cada trabalho mostraram que ambas doses de ATX-101 foram eficientes na diminuição da gordura localizada. A maior dose utilizada apresentou uma tendência a melhores resultados, embora não tenha sido feita análise estatística entre os grupos tratados com ATX-101, somente testes pareados com o grupo placebo. Os autores concluem em ambos os estudos que a técnica é eficaz e que, acima de tudo, é segura.

Um dado interessante destes ensaios é o resultado obtido no grupo placebo em relação à satisfação do paciente perante o tratamento – aproximadamente 30% dos pacientes que receberam injeções de solução salina ficaram satisfeitos com o tratamento. Este dado mostra a importância de um bom desenho experimental em ensaios clínicos de tratamentos estéticos, uma vez que o efeito placebo é tão pronunciado nesse tipo de intervenção e a análise de satisfação é tão subjetiva.

No mesmo ano, publicaram ainda um terceiro trabalho [28] analisando os resultados dos dois ensaios clínicos em conjunto, chegando às mesmas conclusões sobre eficácia e segurança. Entretanto, é importante ressaltar que, neste caso em particular, alguns dos autores representam indústrias farmacêuticas que possuíam interesse comercial na aprovação do ATX-101, ou seja, há conflitos de interesse presentes que podem, mesmo que remotamente, ter influenciado nos estudos.

Por fim, recentemente, outro ensaio clínico de fase III, multicêntrico, controlado, duplo-cego, randomizado, utilizando ATX-101 para gordura submental foi publicado [29]. Foram 506 indivíduos participantes, que receberam ATX-101 2 mg/cm^2 ou placebo. A ressonância magnética realizada revelou melhora de até 8x mais no grupo que recebeu o tratamento comparado ao grupo placebo, reforçando a eficácia do DC nos depósitos de gordura.

Efeitos adversos

Além de dor intensa, outros efeitos adversos esperados são edema na região, sensação de queimação, hiperpigmentação transitória e, em alguns casos, prurido [30]. Também é comum o surgimento de nódulos fibrosos nos pontos onde ocorreram as injeções, mas que se desfazem sem intervenções [31].

Alguns casos de paralisia do ramo marginal mandibular do nervo facial já foram relatados após aplicação de desoxicolato de sódio (DC) no submento, resultando em sorriso assimétrico no paciente que pode durar em média três meses [27,32]. Outro relato de caso descreve uma paciente que, após tratamento com DC, desenvolveu microabscessos e cistos na área tratada, tendo de ser removidos por cirurgia [33].

Um caso publicado neste ano mostrou necrose de pele significativa em uma paciente que fez uso de Aqualyx® (composto à base de DC comercializado no Reino Unido) na face anterior das coxas, que resultou em cicatrizes grandes e deprimidas [34].

Legislação e comercialização

No Brasil, devido ao uso indiscriminado do Lipostabil® por profissionais não habilitados, que resultaram em diversas complicações, a ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária – proibiu a comercialização do medicamento em território nacional em 2003 [35]. Em 2005, publicou nota sobre o “Lipostabil brasileiro” – que é somente DC – informando que este não está aprovado para utilização em gordura localizada [36]. É importante ressaltar que a Aventis Pharma nunca tentou buscar aprovação junto à ANVISA ou mesmo ao FDA (*Food and Drug Administration*, órgão regulamentador dos Estados Unidos) para uso estético de diminuição de gordura localizada, mantendo somente sua indicação para uso endovenoso no tratamento de aterosclerose [7].

Uma versão sintética e purificada do desoxicolato de sódio, o ATX-101, foi desenvolvida em substituição ao Lipostabil®. Este fármaco é estável, possui pH em torno de 8 mantido por uma salina tamponada e contém menos de 1% de fosfatidilcolina. Está descrito na literatura em diversos ensaios clínicos para gordura localizada [17]. Este é o primeiro fármaco para injeção lipolítica que já foi estudado em estudos científicos multicêntricos, envolvendo aproximadamente 2 mil pacientes [32].

Atualmente, o ácido desoxicólico de nome comercial Kybella (Kythera Biopharmaceuticals, Estados Unidos), que é o ATX-101, é o único medicamento aprovado pelo FDA, e sua aprovação é restrita ao uso em gordura localizada no submento [32].

Conclusão

O primeiro trabalho que demonstrou que a ação do Lipostabil, na verdade, era devido ao desoxicolato de sódio, foi desacreditado por muitos autores, que ainda assim atribuíam funções à fosfatidilcolina mesmo sem evidência científica.

O DC atua emulsionando as membranas celulares dos adipócitos, provocando a lise celular e necrose do tecido. O infiltrado inflamatório que se forma no local é o responsável pela eliminação do debris celular e das gotas lipídicas dos adipócitos. O fármaco também provoca uma fibrose no local, com remodelamento do tecido conjuntivo, o que leva a uma pequena retração da pele, contribuindo para os resultados observados já que não deixa excessos de pele ou flacidez na região.

Por fim, a história da descoberta e da aprovação do uso do DC para gordura localizada é um exemplo de que a ciência nem sempre é absoluta; o que é tomado por certo pela comunidade científica pode vir a se tornar um grande equívoco. Devemos estar abertos a novas possibilidades, sempre com pensamento crítico, para que, como profissionais da área, não sejamos responsáveis pela disseminação de práticas e conceitos errados.

Referências

1. Rittes PG. The use of phosphatidylcholine for correction of lower lid bulging due to prominent fat pads. *Dermatol Surg* 2001;27(4):391-2.
2. Rittes PG. The use of phosphatidylcholine for correction of localized fat deposits. *Aesthetic Plast Surg* 2003;27(4):315-8.
3. Hexsel D, Serra M, Mazzuco R, Dal'Forno T, Zechmeister D. Phosphatidylcholine in the treatment of localized fat. *J Drugs Dermatol* 2003;2(5):511-8.
4. Ablon G, Rotunda AM. Treatment of lower eyelid fat pads using phosphatidylcholine: clinical trial and review. *Dermatol Surg* 2004;30(3):422-7.

5. Duncan DI, Hasengschwandtner F. Lipodissolve for subcutaneous fat reduction and skin retraction. *Aesthet Surg J* 2005;25(5):530-43.
6. Rotunda AM, Suzuki H, Moy RL, Kolodney MS. Detergent effects of sodium deoxycholate are a major feature of an injectable phosphatidylcholine formulation used for localized fat dissolution. *Dermatol Surg* 2004;30(7):1001-8.
7. Duncan D, Rubin JP, Golitz L, Badylak S, Kesel L, Freund J et al. Refinement of technique in injection lipolysis based on scientific studies and clinical evaluation. *Clin Plast Surg* 2009;36(2):195-209.
8. Hasengschwandtner F. Phosphatidylcholine treatment to induce lipolysis. *J Cosmet Dermatol* 2005;4(4):308-13.
9. Brown SA. The science of mesotherapy: chemical anarchy. *Aesthet Surg J* 2006;26(1):95-8.
10. Rose PT, Morgan M. Histological changes associated with mesotherapy for fat dissolution. *J Cosmet Laser Ther* 2005;7(1):17-9.
11. Salti G, Ghersetich I, Tantussi F, Bovani B, Lotti T. Phosphatidylcholine and sodium deoxycholate in the treatment of localized fat: a double-blind, randomized study. *Dermatol Surg* 2008;34(1):60-6.
12. Hubner NF, Horch RE, Polykandriotis E, Rau TT, Dragu A. A histopathologic and immunohistochemical study on liquification of human adipose tissue ex vivo. *Aesthetic Plast Surg* 2014;38(5):976-84.
13. Noh Y, Heo CY. The effect of phosphatidylcholine and deoxycholate compound injections to the localized adipose tissue: an experimental study with a murine model. *Arch Plast Surg* 2012;39(5):452-6.
14. Bechara FG, Sand M, Hoffmann K, Sand D, Altmeyer P, Stucker M. Fat tissue after lipolysis of lipomas: a histopathological and immunohistochemical study. *J Cutan Pathol* 2007;34(7):552-7.
15. Rittes PG, Rittes JC, Carriel Amary MF. Injection of phosphatidylcholine in fat tissue: experimental study of local action in rabbits. *Aesthetic Plast Surg* 2006;30(4):474-8.
16. Bechara FG, Skrygan M, Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T. Cytokine mRNA levels in human fat tissue after injection lipolysis with phosphatidylcholine and deoxycholate. *Arch Dermatol Res* 2008;300(8):455-9.
17. Wollina U, Goldman A. ATX-101 for reduction of submental fat. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(5):755-62.
18. Reeds DN, Mohammed BS, Klein S, Boswell CB, Young VL. Metabolic and structural effects of phosphatidylcholine and deoxycholate injections on subcutaneous fat: a randomized, controlled trial. *Aesthet Surg J* 2013;33(3):400-8.
19. Gupta A, Loboeki C, Singh S, Robertson M, Akadiri OA, Malhotra G et al. Actions and comparative efficacy of phosphatidylcholine formulation and isolated sodium deoxycholate for different cell types. *Aesthetic Plast Surg* 2009;33(3):346-52.
20. Thuangtong R, Bentow JJ, Knopp K, Mahmood NA, David NE, Kolodney MS. Tissue-selective effects of injected deoxycholate. *Dermatol Surg* 2010;36(6):899-90.
21. Klein SM, Schreml S, Nerlich M, Prantl L. In vitro studies investigating the effect of subcutaneous phosphatidylcholine injections in the 3T3-L1 adipocyte model: lipolysis or lipid dissolution? *Plast Reconstr Surg* 2009;124(2):419-27.
22. 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;14(1):33-9.
23. Tawfik HA, Zuel-Fakkar N, Elmarasy R, Talib N, Elsamkary M, Abdallah MA. Phosphatidylcholine for the treatment of prominent lower eyelid fat pads: a pilot study. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2011;27(3):147-51.
24. Kopera D, Horejsi R, Werner S, Moeller R. Injection lipolysis for reduction of saddlebag trochanteric bulges--half-side controlled pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6(4):287-90.
25. Co AC, Abad-Casintahan MF, Espinoza-Thaebtharm A. Submental fat reduction by mesotherapy using phosphatidylcholine alone vs. phosphatidylcholine and organic silicium: a pilot study. *J Cosmet Dermatol* 2007;6(4):250-7.

26. 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;170(2):445-53.
27. 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;28(12):1707-15.
28. 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):849-6.
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;42(1):38-49.
30. Duncan DI, Chubaty R. Clinical safety data and standards of practice for injection lipolysis: a retrospective study. *Aesthet Surg* 2006;26(5):575-85.
31. Rittes PG. The lipodissolve technique: clinical experience. *Clin Plast Surg* 2009;36(2):215-21.
32. Kythera Biopharmaceuticals I. ATX-101 (Deoxycholic Acid) Injection: Food and Drug Administration; 2015 [22/04/16]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/UCM436604.pdf>.
33. Park EJ, Kim HS, Kim M, Oh HJ. Histological changes after treatment for localized fat deposits with phosphatidylcholine and sodium deoxycholate. *J Cosmet Dermatol* 2013;12(3):240-3.
34. Di Toro G, Rauso R. Skin Necrosis Following Adipocytolytic Solution Injections. *Aesthet Surg J* 2016;36(2):NP74-6.
35. ANVISA. Medicamento Lipostabil não possui registro no Brasil 2002. [citado 2016 abr 3]. Disponível em URL: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2002/301202.htm>.
36. ANVISA. Anvisa esclarece situação do “Lipostabil brasileiro” 2005. [citado 2016 abr 3]. Disponível em URL: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2005/191005.htm>.