



FACULDADE SETE LAGOAS

ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Nayara Mota Oliveira Cerutti

Segurança e Versatilidade do Ellansé

UBERLÂNDIA- MG

2023



FACULDADE SETE LAGOAS

ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Nayara Mota Oliveira Cerutti

SEGURANÇA E VERSATILIDADE DO ELLANSÉ

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Harmonização Orofacial da Faculdade FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Prof.(a) Me. Cristina Siquieroli Abrão

UBERLÂNDIA-MG

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Cerutti, Nayara

Segurança e Versatilidade Ellansé / Cerutti, Nayara

2023

36 folhas.

Uberlândia, Minas Gerais, 2023.

Orientador: Prof.^a Me Cristina Siquieroli Abrão

Palavras chave: Ellansé; Preenchimento Facial; Colágeno;
Complicações com preenchedores faciais; Rejuvenescimento;
Durabilidade nos procedimentos estéticos; Biocompatibilidade.

DEDICATÓRIA

Primeiramente a Deus por me dar vida, saúde e graça para superar todas as dificuldades. A minha filha Ana Alice que traz muito amor, alegria, inspiração e motivação para a minha vida me ajudando a ser uma pessoa e profissional melhor, ao meu companheiro Thiago que me apoia em todos os momentos e compreende a minha ausência para conclusão desse trabalho, aos meus familiares pelo amor concedido, os meu funcionários que me dão todo suporte e apoio necessário para que eu possa focar nas minhas atividades e aos meu professores que transbordam conhecimento e edificam a minha trajetória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que fizeram parte dessa etapa decisiva na minha vida, em especial as minhas orientadoras Cristina Siquieroli Abrão e Rosana Ono.

EPÍGRAFE

ELLANSÉ. Beleza regenerativa com aparência natural. Ellansé pertence a uma nova geração de preenchedores. Com exclusiva mecânica de ação, oferece dois benefícios sinérgicos: Volumização + imediata da área pela Carboximetilcelulose Estímulo de colágeno pelas microesferas Policaprolactona

RESUMO

Antecedentes:

O ELLANSÉ é um preenchimento dérmico à base de poli-ε-caprolactona com bioestimulação de colágeno, indicado para correção duradoura de rugas e sinais, perda de volumes facial ou condições do envelhecimento facial. Tal procedimento, promove um rejuvenescimento natural e seguro com resultado duradouro.

Objetivo:

O propósito deste trabalho foi demonstrar por meio de um trabalho bibliográfico completo do produto ELLANSÉ, demonstrando a sua forma de atuação e sugerindo mais uma opção de tratamento segura e eficaz nos procedimentos minimamente invasivos da harmonização orofacial.

Metodologia:

A metodologia aplicada envolveu uma vasta pesquisa bibliográfica sobre o produto, com a utilização de artigos científicos relevantes comparativos e randomizados. Sendo assim, é um trabalho completo sobre a versatilidade e segurança de um produto já reconhecido mundialmente no mercado. A base de dados na produção científica foi a Pubmed e base de dados da empresa Sinclair Pharma.

Considerações finais:

O Ellansé é uma opção segura no combate do envelhecimento facial pois utiliza a resposta natural do corpo para encapsular as microesferas de PCL e estimular a formação de colágeno tipo I e reestruturando o tecido conjuntivo.

Devido à boa biocompatibilidade das microesferas, o crescimento do tecido conjuntivo substitui o volume inicial do gel transportador normalmente concluído em poucos meses. Devido às propriedades físicas únicas, a bioabsorvibilidade das microesferas PCL é previsível, controlada e sintonizável.

Palavras-chave: Ellansé; Preenchimento Facial; Colágeno; Complicações com preenchedores faciais; Rejuvenescimento; Durabilidade nos procedimentos estéticos; Biocompatibilidade.

ABSTRACT

Background:

ELLANSÉ is a collagen-stimulating dermal filler based on poly- ϵ -caprolactone, indicated for long-lasting correction of wrinkles, signs of aging, facial volume loss, or facial aging conditions. This procedure promotes a natural and safe rejuvenation with long-lasting results.

Objective:

The purpose of this work was to demonstrate, through a comprehensive literature review of the ELLANSÉ product, its mode of action, and to suggest another safe and effective treatment option in minimally invasive procedures for orofacial harmonization.

Methodology:

The applied methodology involved extensive bibliographic research on the product, utilizing relevant comparative and randomized scientific articles. Therefore, it is a comprehensive study on the versatility and safety of a product already recognized worldwide in the market. The databases used for scientific production were PubMed and the Sinclair Pharma company database.

Final considerations:

ELLANSÉ is a safe option in combating facial aging as it utilizes the body's natural response to encapsulate the PCL microspheres and stimulate the formation of type I collagen, restructuring the connective tissue.

Due to the good biocompatibility of the microspheres, the growth of connective tissue replaces the initial volume of the carrier gel, which is typically completed within a few months.

Due to their unique physical properties, the bioabsorbability of PCL microspheres is predictable, controlled, and tunable.

Keywords: Ellansé; Facial filling; Collagen; Complications with facial fillers; Rejuvenation; Durability in aesthetic procedures; Biocompatibility.

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	PAG 09
2- METODOLOGIA	PAG 10
3- REVISÃO DE LITERATURA	PAG 11
4- DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	PAG 26
5- CONSIDERAÇÕES FINAIS	PAG 30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	PAG 31

1- INTRODUÇÃO

Ellansé é um tipo de preenchedor dérmico que é utilizado para fins estéticos, produzido pela empresa Sinclair Pharma. Este preenchedor é composto por microesferas de policaprolactona (PCL), um material biocompatível e biodegradável. Ao contrário de outros preenchedores dérmicos que duram apenas alguns meses, o Ellansé pode durar de 1 a 4 anos, dependendo da formulação utilizada. Isso ocorre porque as microesferas de PCL estimulam a produção de colágeno pelo organismo, o que mantém o volume e a aparência jovem da pele por mais tempo e que os pacientes não precisam se submeter a injeções frequentes para manter a aparência jovem da pele (Sinclair College).

Composição do Ellansé: O Ellansé é composto por microesferas de policaprolactona (PCL), um material biocompatível e biodegradável. A PCL é um polímero sintético que é utilizado em vários dispositivos médicos, como suturas e próteses. As microesferas de PCL presentes no Ellansé têm diferentes tamanhos, o que determina a duração do preenchimento dérmico.

A policaprolactona é um polímero biocompatível, no qual o organismo é capaz de absorver, não apresenta toxicidade, sendo utilizado na área da saúde em implantes cirúrgicos e engenharia tecidual (MARTINS et al., 2021).

Benefícios do Ellansé: O Ellansé é usado principalmente para corrigir linhas finas, rugas, sulcos e perda de volume facial. Ele também pode ser usado para melhorar a aparência de cicatrizes e para aprimorar a definição dos contornos faciais, como o queixo e as maçãs do rosto. Como qualquer procedimento estético, existem riscos e possíveis efeitos colaterais associados ao uso do Ellansé (MARIE-ODILE et al., 2017)

O objetivo desse trabalho consistiu na utilização da policaprolactona (Ellansé) como bioestimulador facial, demonstrando o quão eficaz e seguro pode ser para prevenir e corrigir marcas de expressão e o volume perdido em decorrência do envelhecimento facial.

2- METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, de caráter descritivo, exploratório, de cunho qualitativo, com buscas de artigos científicos em bases consagradas da área da saúde, como: PubMed, Medline e Sinclair College. Visando as buscas e considerando a temática proposta, a pesquisa considerou como palavras-chave: ellansé, sinclair, policaprolactona, bioestímulo de colágeno, biossegurança dos materiais injetáveis, rejuvenescimento facial, durabilidade dos materiais injetáveis. Os critérios de inclusão utilizados para a busca tiveram como base referências em Língua Portuguesa e Inglesa e publicações acerca do tema, artigos e livros originais. Como critério de exclusão pontuou-se as referências que não estavam de acordo com o tema. Os achados foram analisados e discutidos a partir do pensamento de diversos autores que abordaram cada um dos aspectos ou questões relacionadas aos achados deste estudo, suscitando reflexões críticas sobre o tema.

3- REVISÃO DE LITERATURA

Ellansé obteve a certificação CE em 2009 atestando a conformidade com as exigências das diretrizes europeias 93/42/EEC, modificada pela 2007/47/EC, a classificação baseada em um sistema “com base no risco” (risk-based).

Obteve também a aprovação de autoridades em muitos países desde então, incluindo a FDA e a TGA, com base em todas as informações e dados de segurança apresentados e analisados através dos compostos com características e desempenho bem estabelecidos e documentados.

A carboximetilcelulose (CMC) constitui a base do portador de gel juntamente com o STF (Solução Salina Tamponada com Fosfato) e glicerina representando 70% por volume.

A STF representa o meio solvente, e a glicerina aumenta a solubilidade da CMC. –

As microesferas de policaprolactona (PCL) representam 30% por volume. Assim, as CMC e PCL foram, respectivamente, classificadas pela FDA como substâncias “geralmente reconhecidas como seguras”

(GRAS - Generally Recognized as Safe) como seguras para uso em dispositivos médicos em humanos.

Principais características da carboximetilcelulose (CMC):

O gel à base de CMC representa 70% de volume na composição de ELLANSÉ®. CMC, um polissacarídeo, é um derivado de celulose bem conhecido com grupos de carboximetilo (-CH₂-COOH) ligados a alguns dos grupos de hidroxilo dos monômeros de glicopirranose que constituem a espinha dorsal da celulose.

A celulose é o polímero de glicose que ocorre com maior abundância de forma natural, encontrada como o principal constituinte de plantas e de fibras naturais tais como algodão e linho. Entre os éteres de celulose, somente a NaCMC é um polieletrólito e, portanto, um derivado “inteligente” de celulose que mostra sensibilidade a pH e que tem força iônica (SANNINO et al., 2009).

Materiais “inteligentes” com base em celulose herdaram suas propriedades únicas, como a forte resistência mecânica e a biocompatibilidade. Por este motivo, estudos sobre materiais “inteligentes” com base em celulose foram amplamente produzidos durante a última década (QIU & HU, 2013).

Isto mostra que a CMC não só continua a ser amplamente usada, como é parte central no desenvolvimento de novos produtos que suportam a sua biocompatibilidade. Propriedades e usos A carboximetilcelulose é um dos derivados de celulose mais importantes, possuindo ampla aplicabilidade; é um polímero usado como espessante e/ou emulsionante em muitos campos nas indústrias alimentícia, farmacêutica e de cosméticos devido à sua não toxicidade. É um excipiente farmacêutico utilizado na formulação de muitos fármacos. É amplamente utilizado em produtos injetáveis contendo dexametasona tais como Decadron e Dallone, sendo aplicados em formulações de liberação de fármacos tais como a nifedipina (BARDUCCI et al., 2004; PAL et al., 2006) e componentes de terapias para a prevenção de aderência pós-cirúrgica (por exemplo, da Genzyme Seprafilm) (ITO et al., 2007). A CMC é higroscópica, formando um gel com água, e esta propriedade de absorção de água é de interesse particular para os cosméticos; além disso, pode produzir preenchimento de tecido mesmo em seu estado nativo. A CMC, na composição de ELLANSÉ®, exerce a capacidade de preenchimento criando volume imediatamente após sua injeção, por conseguinte, é um derivado de celulose não tóxico que ocorre naturalmente utilizado em diversas aplicações, o que proporciona o efeito imediato de volume visto no uso de ELLANSÉ®.

Segurança: A segurança da CMC é, portanto, suportada por sua ampla utilização nas indústrias alimentícia, farmacêutica e cosméticos, mas também, especificamente no que diz respeito à sua utilização como produtos estéticos. É uma substância não animal, nem humana ou bacteriana, mas que tem origem vegetal; têm ligação não reticulada, o que evita a utilização de agente de reticulação e sua toxicidade potencial relacionada. (WENLIANG ZHANG et al., 2022)

A literatura disponível mostra que a CMC é uma substância inerte extremamente segura, não alergênica e livre de potencial mutagênico ou carcinogênico. (MCELLIGOTT & HURST, 1968).

Foi testado em muitos estudos toxicológicos em diversas espécies animais, avaliando seu potencial agudo, crônico e cancerígeno, evidenciando sua segurança. Alguns estudos destacam um efeito bactericida no interior dos tecidos, o que torna a substância absolutamente segura (KEIPERT & VOIGT, 1979).

No campo estético, recentes estudos clínicos avaliaram a eficácia e a segurança de hidrogel BDDE reticulado no aumento dos tecidos moles. A partir do estudo clínico de Leonardis, concluiu-se que a CMC revelou ser um agente ideal

para aumento de tecido mole em relação à segurança e facilidade de aplicação. Ela não causou infecção, extrusão, migração, ou reações adversas nos pacientes que passaram por acompanhamento por dois anos” (LEONARDIS et al., 2010).

Além disso, o estudo de acompanhamento aos 3 anos em 350 pacientes confirmou a segurança (LEONARDIS & PALANGE, 2015). O portador de CMC é gradualmente absorvido ao longo de um período de 4 a 6 semanas. Colocadas juntamente, todas estas constatações e a ampla utilização de carboximetilcelulose (CMC) em produtos diferentes, em diferentes campos de aplicação, contribuem positivamente em favor de sua segurança em seres humanos e de sua segurança como componente de ELLANSÉ®, proporcionando um efeito de preenchimento imediato.

Policaprolactona (PCL):

A policaprolactona é um polímero que faz parte da história fascinante dos polímeros que começou no início dos anos 1900 com a síntese de PCL pelo grupo Carothers. Isso deu origem a uma série de importantes aplicações biomédicas, oferecendo grandes perspectivas para o futuro. A PCL é utilizada sozinha e como copolímero com outros polímeros, aumentando o âmbito de aplicação da PCL. Os polímeros naturais e sintéticos têm sido o objeto de um grande desenvolvimento na estética; é o caso do ácido poliláctico (SCULPTRA®) e da policaprolactona (ELLANSÉ®), que são também componentes de fios utilizados no tratamento da flacidez facial. Os produtos de PCL são utilizados em diversas aplicações e existem sob várias formas: microesferas, nanopartículas, filmes, fibras, micelas, suportes etc (Marie-Odile Christen & Franco Vercesi).

A policaprolactona é o componente de ELLANSÉ® que fornece seu efeito volumizante de longa duração através da estimulação de colágeno. Na composição de ELLANSÉ®, a PLC se apresenta na forma de microesferas, representando 30% em volume. É um polímero biocompatível e biorreabsorvível sintético amplamente utilizado há muitas décadas e aprovado pela FDA em vários dispositivos médicos.

Características principais:

A policaprolactona é um poliéster alifático pertencente ao grupo de ácido polihidroxi, que, por sua vez, pertence ao mesmo grupo químico que o ácido poliláctico e o ácido poligólico. A PCL é um polímero semicristalino com uma temperatura de

transição vítrea de - 60°C e um baixo ponto de fusão que varia de 59°C a 64°C, dependendo da sua natureza cristalina. A PCL pode ser misturada a outros polímeros tais como ácido poli-L-láctico e ácido poliláctico-co-glicólico, a fim de controlar a permeabilidade dos sistemas de liberação e para modificar a biodegradação que pode ser reforçada com copolímeros, dependendo da indicação pretendida. Isso aumenta consideravelmente o seu uso e fornece suporte adicional para a sua segurança. As numerosas vantagens e a ampla gama de funções que podem ser relacionadas aos sistemas poliméricos têm estimulado cientistas e médicos a usar polímeros em uma grande variedade de aplicações. (CHIRSTEN, 2017).

Os polímeros mais desenvolvidos na área biomédica são os ácidos 4-hidroxi, incluindo polilactida (PLA), poliglicólico (PGA) e policaprolactona (PCL). Estes polímeros foram originalmente utilizados como suturas reabsorvíveis (ALBERTSSON & VARMA, 2003) e sua aplicação no campo biomédico tem crescido, incluindo sistemas de liberação de fármacos (BREITENBACH et al., 2000), suportes de regeneração de tecidos (AGRAWAL & RAY, 2001; HUTMACHER, 2000) e outros, tais como dispositivos de fixação em cirurgia (AN et al, 2000) etc.

A policaprolactona é um dos polímeros mais amplamente utilizados devido às suas biocompatibilidade, bioreabsorção e suas propriedades mecânicas. A literatura científica sobre o Ellansé tem demonstrado que este preenchedor dérmico é uma opção viável para pacientes que buscam resultados duradouros e naturais. O Ellansé é composto por microesferas de polycaprolactone (PCL), um material sintético e biocompatível que estimula a produção de colágeno na pele. O Ellansé destaca que este preenchedor dérmico é uma opção cada vez mais popular para pacientes que buscam resultados duradouros e naturais (Marie-Odile Christen & Franco Vercesi).

O preenchedor à base de PCL demonstrou efeitos volumizantes sustentados de pelo menos 2 anos, com evidências claras de aumento de volume além do volume injetado em todos os casos estudados. Isso indica uma neo-colagenogênese significativa induzida pelas microesferas de PCL (ANGELO-KHATTAR, 2022).

Um estudo clínico demonstrou que o Ellansé é capaz de proporcionar melhora significativa nos poros faciais e alterações topográficas visíveis na pele que representam aberturas aumentadas dos folículos pilossebáceos que são uma

preocupação estética comum. foi examinar a eficácia do preenchedor de polycaprolactona (PCL) na redução de poros faciais dilatados e melhoria da textura da pele. O tamanho médio dos poros dilatados de $33,51 \pm 41$ antes do tratamento passou a $20,51 \pm 35$ após o tratamento. A diferença foi estatisticamente significativa ($P < 0,05$). O preenchedor à base de PCL parece ser particularmente eficaz na redução de poros faciais dilatados, especialmente em casos moderados a graves. Além disso, o Ellansé tem apresentado baixa taxa de reações adversas e efeitos colaterais com resultados duradouros que podem durar de um a quatro anos, dependendo da formulação utilizada (AFSANEH MAREFAT, 2022).

O preenchedor à base de PCL também foi estudado em outras áreas, como testa e mãos. (BAE ET AL 10) mostraram a eficácia no aumento da testa em 58 indivíduos asiáticos até 24 meses após a injeção. Um estudo piloto sobre o uso do preenchedor de PCL para rejuvenescimento das mãos mostrou uma diminuição nos sinais visíveis de envelhecimento.

A longevidade dos efeitos estéticos do PCL foi investigada em um estudo prospectivo randomizado. Quarenta indivíduos foram tratados com um dos preenchedores à base de PCL para correção dos sulcos nasolabiais. Os efeitos foram avaliados com a Escala de Avaliação de Severidade de Rugas (WSRS) e/ou a Escala de Melhora Estética Global (GAIS) pelos próprios indivíduos e pelos investigadores com base em fotos, em diferentes períodos de tempo após o tratamento. Aos 12 meses, os resultados de eficácia na WSRS e GAIS tanto para o PCL-1 quanto para o PCL-2 foram de 90% e 91,3%, respectivamente. Aos 24 meses, a satisfação dos pacientes foi alta em ambos os casos, sendo de 81,5% para o PCL-2 e 72,4% para o PCL-1 (ANGELO-KHATTAR 2022).

O PCL é biocompatível e biodegradável. Suas propriedades físico-químicas e mecânicas específicas, viscoelasticidade e facilidade de moldagem levaram à produção de produtos à base de PCL com várias formas e durações dependentes de sua cinética de biodegradação. O PCL tem sido utilizado com segurança no campo biomédico por mais de 70 anos, desde suturas até substituição de tecidos e órgãos por impressão 3D. A descrição de algumas das diversas aplicações médicas de PCL serão fornecidas a seguir e destina a dar suporte à segurança da PCL no seu desenvolvimento e utilização em seres humanos. ELLANSÉ® é o único injetável estético feito de polycaprolactona, conferindo a sua originalidade e singularidade, disponível no mercado desde 2009.

No entanto, é um dos primeiros polímeros sintetizados no início dos anos 1930. Suas propriedades físico-químicas interessantes têm estimulado pesquisas extensas sobre suas inúmeras aplicações no campo biomédico. Alguns exemplos são apresentados para ilustrar a sua ampla utilização, em sistemas de liberação de fármacos, em suturas, biomateriais em próteses, engenharia de tecidos etc.

Dispositivos de liberação de fármacos de liberação controlada:

Durante o 'boom' de polímeros reabsorvíveis de 1970 e 1980, a policaprolactona, devido à sua alta permeabilidade a muitos fármacos, sua excelente biocompatibilidade e sua capacidade de ser completamente eliminada do corpo, foi amplamente utilizada em dispositivos de liberação de fármacos, sendo considerada a mais apropriada para a liberação de longo prazo devido à sua biodegradabilidade lenta. Muita investigação tem-se focado em microesferas poliméricas biodegradáveis para a liberação de fármacos. A vantagem das microesferas é que elas podem ser injetadas ou ingeridas, podendo adaptar-se ao perfil desejado de liberação e, em alguns casos, pode até mesmo fornecer uma liberação com base em um órgão em particular (WOODRUFF & HUTMACHER, 2010).

A importância das microesferas será discutida mais adiante neste relatório para mostrar a sua contribuição no mecanismo de ação de ELLANSÉ®. Várias drogas foram encapsuladas em microesferas de PCL para ter uma liberação eficaz de diversos fármacos, tais como:

Fármacos anticancerígenos Taxol (DORDUNOO et al., 1995) Colchicina, (DAS et al., 2000)

Agentes anti-inflamatórios Sulfasalazina: betametasona Ibuprofeno, (CARRERAS et al., 2013) Cetoprofeno, (GIUNCHEDI et al., 1994) Indometacina, (BODMEIER & CHEN, 1989) Medicamentos anti-hipertensivos: nifedipina e propranolol (PEREZ et al., 2000).

Microesferas de PCL contendo ciclosporina (ABERTURAS et al., 2002) e clorpromazina (Chang et al, 1986) também foram intensamente estudadas. A PCL pode ser usada como um portador de vacinas, uma vez que tem uma boa permeabilidade a proteínas, degrada-se lentamente e não gera um ambiente ácido, o que pode afetar adversamente a antigenicidade da vacina (JAMEELA et al., 1997).

Dispositivos contraceptivos: Entre os sistemas de liberação de fármaco desenvolvidos com base em PCL, um tem sido particularmente investigado, contribuindo de maneira importante para a obtenção de informações sobre a

segurança da PCL (MA et al., 2006). É o sistema de liberação biodegradável Capronor®, uma composição feita de PCL contendo levonorgestrel.

Este sistema foi extensivamente estudado do ponto de vista toxicológico, fornecendo dados sobre a toxicidade crônica de 90 dias em ratos, 2 anos de estudo de toxicidade em ratos e cães, em mutagenicidade pelo ensaio de Ames. No estudo de toxicidade de dois anos em ratos, cápsulas de PCL (Mn 66000) foram implantadas no dorso de um rato. Os resultados mostraram que o peso molecular caiu de 15000, sem alterações do implante e uma camada fina de tecido conjuntivo foi observada em torno das cápsulas.

No mês 30, houve uma redução ainda maior do peso molecular para 8000; em seguida, a cápsula foi se tornando frágil e rompeu-se. Isto mostra que, durante o processo de degradação, o peso molecular diminui progressivamente com o tempo e que a degradação é conseguida ao se atingir um determinado peso molecular. Este estudo não só fornece informações toxicológicas, mas também faz a ligação com a cinética da degradação, que foi avaliada ao mesmo tempo (CHRISTIEN, 2017).

No estudo envolvendo cães, os parâmetros avaliados nomeados como hematologia, bioquímica sérica, análise de urina, peso de órgãos e exame histopatológico não mostraram toxicidade da cápsula de PCL. Polímeros sintéticos absorvíveis e especialmente os poliésteres alifáticos, dos quais a PCL faz parte, são utilizados em suturas para fechamento de feridas apresentando a vantagem de degradabilidade reprodutível dentro de um ambiente biológico. As suturas feitas de ésteres de poli-hidroxi tais como Dexon, feitos de poliglicólico PGA, desenvolvidas e comercializadas desde 1970 por Davis e Gek e Vicryl® a partir de copolímero poliglicólico-polilactídeo PLGA copolímero PCL com 19 poliglicólico é a composição da sutura amplamente conhecida de monofilamentos Monocryl®, amplamente utilizada em vários campos da cirurgia há muitos anos (MIDDLELTON & TIPTON, 2000).

Os dados obtidos a partir destes estudos mostram que a absorção é completa, entre os dias 91 e 119 de implantação, com reação leve ou mínima do tecido (BEZWODA et al., 1995) reforçando o perfil de segurança da PCL. Implantes e dispositivos de fixação em cirurgia: os poliésteres alifáticos têm sido utilizados para a concepção de dispositivos de fixação interna (KULKARNI et al., 1971).

A PCL tem sido extensivamente utilizada em engenharia de tecidos à base de suportes 3D a fim de promover a reparação e a regeneração de tecidos na presença

de células. O interesse em PCL foi amplo desde o momento do nascimento deste novo campo durante os anos 1900 e 2000, tendo em conta suas propriedades reológicas e viscoelásticas superiores se comparada a outros polímeros reabsorvíveis (WOODRUFF & HUTMACHER, 2010).

Estas são algumas das inúmeras aplicações biomédicas de policaprolactona, porém suficientes para perceber que este polímero tem sido utilizado em todo o mundo há muitos anos em humanos em numerosos campos e continua a ser usado com segurança e eficácia. É interessante apresentar resumidamente algumas perspectivas que a PCL proporciona no campo médico, o que faz com que este polímero continue sendo um elemento fundamental no futuro. A policaprolactona contribuiu para salvar vidas:

É inteligente relatar a descoberta recente e extraordinária e o uso médico de um inovador dispositivo impresso em 3D concebido em 2013 na Universidade de Michigan, que salvou a vida de um bebê: ele estava sofrendo de traqueobroncomalácia, havia parado de respirar e estava ficando roxo. A tala biorreabsorvível foi criada e usada pela primeira vez na Universidade, em que Glenn Green, professor de Otorrinolaringologia Pediátrica da Universidade de Michigan implantou o dispositivo em uma criança, eliminando esta condição que levava ao risco de morte.

O material utilizado, policaprolactona, foi uma boa escolha pois demora cerca de dois a três anos para que a traqueia se remodele e cresça saudavelmente, e é este o tempo que este material precisará para dissolver no corpo. A fim de garantir a segurança e o desempenho de dispositivos médicos, vários ensaios descritos nas diretrizes internacionais devem ser executados. Estes ensaios são realizados de acordo com as normas ISO 10993 relativas à biocompatibilidade de dispositivos médicos que têm de cumprir com tais requisitos.

Na verdade, a segurança biológica de um dispositivo de implante médico em contato com o tecido e o fluido do tecido e um contato de duração superior a 30 dias deve ser avaliada por meio de vários ensaios: citotoxicidade, genotoxicidade, sensibilização, irritação, toxicidade sistêmica aguda, apirogênica, carcinogenicidade, toxicidade subcrônica e crônica, implantação e biodegradação. A policaprolactona foi testada em diferentes condições experimentais na maioria destes ensaios: Citotoxicidade e biocompatibilidade: - A PCL demonstrou-se não tóxica em um

estudo de investigação de PCL pura e PLC reforçada com fibra curta de quitina (DUAN et al., 2006).

Em um ensaio in vitro avaliando a toxicidade dos produtos de degradação de seis polímeros incluindo PCL, ácido ϵ -hidroxi caprótico, o produto de degradação de PCL demonstrou-se não tóxico (TAYLOR, 1994). Citocompatibilidade: - Filmes de PCL foram testados in vitro em fibroblastos L929 de ratos; houve uma boa aderência, crescimento, viabilidade, morfologia e a atividade mitocondrial das células nos filmes de PCL (SERRANO et al., 2004).

Sensitização, pirogenicidade, toxicidade sistêmica aguda: - A PCL demonstrou-se não sensitizadora, não pirogênica e nenhuma toxicidade aguda foi detectada (DUAN et al., 2006). Toxicidade Subaguda, subcrônica e crônica: - Cilindros PCL testados durante um estudo de oito semanas não mostraram quaisquer efeitos tóxicos locais ou sistêmicos (RUTLEDGE et al., 2003).

Segurança, biocompatibilidade, biodegradabilidade e biorreabsorbância são os principais fatores que devem ser considerados antes da seleção dos materiais a serem utilizados em um produto, independentemente do campo de aplicação, incluindo a estética que aborda indivíduos saudáveis.

PCL é biocompatível Como descrito acima, a biocompatibilidade de PLC tem sido demonstrada em vários ensaios recomendados, em particular sobre os fibroblastos. No entanto, é muito ampla a utilização em várias formas em diversas aplicações biomédicas, o que traz uma base adicional forte para a confirmação de sua biocompatibilidade quando implantada ou injetada em humanos. PCL é biodegradável Degradação in vitro A degradação das micropartículas de PCL foi avaliada in vitro em STF a 37°C e pH 7,4 com e sem lipase e em comparação com filmes de PCL.

Averiguou-se que a área de superfície não tem qualquer influência importante sobre a taxa de degradação e que a PCL degrada homoganeamente in vitro. A degradação é mais rápida na presença de lipase. Desta forma, a superfície de micropartículas de PCL apresentaram canais e poros enquanto não há nenhuma mudança da superfície, que permanece lisa sem lipase (CHEN et al., 2000). Os filmes de PCL (Mn 180.000 Dá) nas mesmas condições continuaram por 2 anos, mostrando uma diminuição lenta e gradual em Mn com uma perda de 70% a 50.000 Dá em 60 semanas. O início da perda de massa (0,4%) foi detectada aos 2 anos.

Degradação in vivo A propriedade biodegradável da policaprolactona foi identificada pela primeira vez em 1973.

A PCL degenera-se através da hidrólise por meio de uma degradação em massa, um processo interno “que ocorre quando a água penetra todo o polímero em grandes quantidades, causando a hidrólise através de toda a matriz de polímero”. Isso significa que a tomada de água é mais rápida do que a taxa de hidrólise. PCL é biorreabsorvível Como demonstrado, a PCL não só é biodegradável, mas também totalmente reabsorvível, como o processo de degradação conduzindo à eliminação dos subprodutos não tóxicos, CO₂ e H₂S, do corpo.

De fato, são biorreabsorvíveis aqueles materiais poliméricos e dispositivos que mostram a degradação em massa e, além disso, reabsorvem in vivo, com eliminação total e sem efeitos secundários residuais (MIDDLETON & TIPTON, 2000; GUNATILLAKE & ADHIKARI, 2003; HUTMACHER et al., 1996). A biocompatibilidade com uma bioreabsorção previsível e controlada são as principais características das microesferas de PCL, contribuindo para a segurança de ELLANSÉ®.

A bioreabsorção hidrolítica de PCL ocorre em duas fases (PITT et al., 1981; PITT, 1990; WOODWARD et al., 1985; CHEN et al., 2000), primeiramente uma clivagem hidrolítica não enzimática das ligações éster. Esta primeira fase mostra um padrão de bioreabsorção controlado e previsível, de primeira ordem e linear, em que o comprimento médio da cadeia de polímero (peso molecular Mn) nas microesferas diminui continuamente com o tempo (t) por meio de cisão da cadeia de acordo com a lei cinética (K = constante de velocidade média para cisão da cadeia).

$$M_n = M_{n,0} \times e^{-kt}$$

Assim, a permeabilidade à água na formulação é o passo limitante da velocidade para esta fragmentação não enzimática. Nesta primeira fase, a massa e o volume do implante permanecem intactos. A forma do implante permanece inalterada. A segunda fase começa em um curto comprimento da cadeia específica que foi determinada para corresponder com o peso molecular de cadeia de cerca de 3000 Da a 5000 Da permitindo que os pequenos fragmentos difundem-se através da matriz polimérica. Isto é caracterizado pelo início da perda de massa total previsível e controlada através de bioreabsorção das microesferas e da excreção através das vias metabólicas normais.

A primeira fase é sintonizável. O comprimento da segunda é idêntico para toda a faixa do ELLANSÉ®. Esta fase caracteriza-se por uma diminuição da taxa de cisão da cadeia e pelo início da perda de massa (DE LAM CX ET AL, 2008).

A implantação de PLC identificada como 3 H de baixo peso molecular (Mn 3.000 Dá) permitiu o estudo da segunda fase da degradação com a demonstração da excreção de PCL completa por urina e fezes em cerca de 150 dias e nenhuma radioatividade residual no sangue e nos órgãos (MA et al., 2006; SUN et al., 2006).

Esta segunda fase foi também estudada por outros grupos de pesquisa usando implantes de baixo peso molecular (Mn 3.000 Dá) de PLC em pó identificados como C14 e H3. Mostrou-se que a absorção de PCL é rápida, com cerca de 50% da radioatividade sendo excretada em 60 dias. No nível do local do implante, apenas 9% da radioatividade foi encontrada em 120 dias. Como esperado, os únicos metabólitos detectados foram ácido εhidroxi caproico e água (PITT et al., 1981; PITT, 1990; WOODWARD et al., 1985).

O produto final de ELLANSÉ® é um gel branco aprotogênico esterilizado feito de microesferas de policaprolactona, apresentados numa seringa de 1mL pronta para uso. Todos os produtos ELLANSÉ®, são feitos de microesferas de PCL exclusivas em formas totalmente lisas e esféricas, suspensas homogeneamente num veículo de gel aquoso CMC feito sob medida. A única diferença entre os quatro produtos é o tempo de ação correspondendo à sua longevidade, que pode ser controlado e ajustado; isto é conseguido através de diferentes comprimentos de cadeia iniciais (ou pesos moleculares de cadeia) que definem o tempo de bioreabsorção das microesferas de PCL, como descrito anteriormente.

Nas condições de ensaio selecionadas, ELLANSÉ® foi considerado não tóxico, não mutagênico, não pirogênica e biocompatível. A biocompatibilidade do dispositivo depende da composição das microesferas biodegradáveis, mas também na sua forma, estrutura superficial, do tamanho de partícula. As microesferas de ELLANSÉ® possuem superfície lisa e regular, forma esférica, tamanhos de 25 a 50 µm, contribuindo para a biocompatibilidade do produto. Tais características de "microesferas " também explicam a distribuição regular da camada de colágeno em torno delas, formando um suporte e promovendo uma reação inflamatória mínima" (LAESCHKE, 2004).

Em relação ao mecanismo de ação, o efeito de ELLANSÉ® na estimulação de colágeno foi estudado em biópsias humanas tomadas após a injeção na área da

têmpora em pacientes dispostos a submeterem-se à cirurgia de lifting da região da têmpora. No mês 13, a presença de colágeno foi comprovada em seres humanos, confirmando pela primeira vez o mecanismo de ação de ELLANSÉ® na estimulação de colágeno. Como esperado, as microesferas ainda eram visíveis na histologia (KIM & VAN ABEL, 2015).

O mecanismo de ação também foi investigado em coelhos utilizando ELLANSÉ® injetado na forma de bolus na parte posterior. As biópsias foram realizadas em diferentes tempos após a injeção e examinadas em busca da presença de microesferas de PCL e por produção de colágeno. Com ELLANSÉ® M foram identificados colágeno III e colágeno I no mês 9 e, principalmente colágeno tipo I no mês 21. (NICOLAU & MARIJNISSEN-HOFSTÉ, 2013).

Os estudos clínicos realizados com ELLANSÉ® avaliaram tanto a sua eficácia como sua segurança. No presente relatório, os dados de segurança são enfatizados: O primeiro estudo que corresponde à primeira administração de ELLANSÉ® em humanos é prospectivo, randomizado, controlado, que avalia a eficácia, a segurança, a satisfação e a longevidade de ELLANSÉ®-S comparando-se ao ELLANSÉ®-M para correção de sulcos nasolabiais.

O estudo foi realizado em uma clínica médica europeia em Munique, Alemanha, pelo Dr. Moers-Carpi, um renomado dermatologista. Quarenta pacientes foram incluídos e seguidos em tempos diferentes após a injeção nos meses 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 24. “No mês 12, os resultados da eficácia na Escala de Graduação de Severidade das Rugas (WSRS - Wrinkle Severity Rating Scale) e na Escala Global de Melhoria Estética (GAIS - Global Aesthetic Improvement Scale) de ELLANSÉ®-S e ELLANSÉ®-M foram consistentemente mantidos com melhoria sustentada em 90% e 91,4% dos pacientes, respectivamente.

No mês 24, ELLANSÉ®-M achou-se mais eficaz do que ELLANSÉ®-S no que diz respeito a GAIS e WSRS, mostrando melhoria sustentada pelo período completo do estudo, isto é, 2 anos. “A satisfação do paciente foi alta para-ambos os produtos” (MOERS-CARPI & SHERWOOD, 2013). No que diz respeito à segurança, “nenhum evento grave foi relatado em quaisquer dos pontos temporais.

Foram relatados eventos adversos imediatos relacionados à injeção, tais como edema na maioria ligeira ou moderada e equimoses. Todos resolvidos sem intervenção. Nódulos, granulomas ou outras complicações não foram relatados, Portanto foram consideradas seguras e bem toleradas” (MOERS-CARPI &

SHERWOOD, 2013). Este estudo está em conformidade com os requisitos das autoridades de saúde para avaliar a eficácia e a segurança dos preenchedores dérmicos em longo prazo, dado o risco de eventos adversos tardios. Portanto, através desse estudo, há provas da segurança a longo prazo de ELLANSÉ® até 2 anos.

O segundo estudo é randomizado, prospectivo, cego, com rosto dividido, de centro único comparando policaprolactona com ácido hialurônico para tratamento de rugas nasolabiais. O estudo realizado por H Galadari cadastrou 40 indivíduos tratados em cada metade do rosto com ELLANSÉ®-S de um lado e Perlane do outro. A eficácia e a segurança foram avaliadas nos meses 1, 3, 6, 9 e 12 após o tratamento usando a Escala de Graduação de Severidade das Rugas (WSRS) e a Escala Global de Melhoria Estética (GAIS).

Os resultados de GAIS demonstram que ELLANSÉ® oferece mais melhorias estéticas no tratamento de sulcos nasolabiais se comparado ao preenchimento com NASHA nos meses 6, 9 e 12 após o tratamento inicial. As melhorias mais significativas foram observadas nos meses 9 e 12. Os mesmos resultados foram observados nos meses 6, 9 e 12 após o tratamento inicial usando-se o WSRS (GALADARI et al., 2015). O estudo mostrou que ELLANSÉ® prolongou o efeito estético em relação ao ácido hialurônico (NASHA). No que diz respeito à segurança, o tratamento foi bem tolerado por todos os pacientes, tanto para ELLANSÉ® como para NASHA. Após o tratamento inicial, efeitos adversos leves relatados foram observados, podendo-se resolver todos sem intervenção. Nenhum efeito adverso foi relatado nos meses 1, 3, 6, 9 e 12 após o tratamento (GALADARI et al., 2015).

ELLANSÉ® Segurança da Vigilância Pós-Comercialização (PMS - Post Marketing Surveillance) Reações como vermelhidão e edema após a injeção de preenchimento dérmico são, na sua maioria, temporários e podem ser afetados por diversos fatores externos concernentes à técnica da injeção, ao seu local, ao número de injeções, à profundidade etc. E fatores específicos do objeto de estudo, tais como a intolerância pessoal, histórico médico e tratamentos anteriores. A Agência Francesa (ANSM) listou os efeitos colaterais que podem ocorrer após o tratamento com preenchedores dérmicos:

- Efeitos colaterais imediatos (de 1 a 15 dias) entre eles: hematoma, eritema, edema de duração estimada de 8 dias.
- Efeitos colaterais semi retardados (de 15 dias a 3 meses): infecção (relativa às condições de assepsia), necrose, inflamação

não específica com duração estimada de 1 a 6 meses. - Tardia (de 3 a 24 meses): alergia, eritema, pigmentação com duração estimada de 1 a 12 meses. - Efeitos colaterais tardios (raro) (> de 3 meses a “X” anos): Granulomas Com base em dados disponíveis até 2012, a ANSM estima que os efeitos colaterais afetam entre 0,1% e 1% das pessoas injetadas. É preciso dizer ao indivíduo que recebe uma injeção, as características do produto injetado e as circunstâncias da injeção (clínico, localização, plano de tratamento e local da injeção).

A FDA afirmou que “como em qualquer procedimento médico, existem riscos envolvidos com o uso de agentes de preenchimento de tecido mole. Por isso, faz-se importante compreender seus limites e possíveis riscos”. Qualquer material de preenchimento de tecido mole pode causar efeitos secundários de longo prazo, efeitos secundários permanentes ou ambos. No entanto, a maioria dos efeitos colaterais associados com os agentes de preenchimento de tecido mole acontecem logo após a injeção e a maioria se resolve dentro de menos de duas semanas, entre elas: irritações, vermelhidão, inchaço, dor, sensibilidade, comichão, erupção. Efeitos colaterais menos comuns incluem

: - Desenvolvimento de protrusões na ou sob a pele (nódulos ou granulomas) que podem precisar ser removidos cirurgicamente - Infecção - Feridas abertas ou drenantes - Ferida no local da injeção - reação alérgica - Necrose (morte dos tecidos) Os seguintes efeitos colaterais raros, também têm sido relatados ao FDA: - Reação alérgica grave (choque anafilático) que requer assistência médica de emergência imediata - Migração / circulação de material de preenchimento a partir do local da injeção, vazamento ou ruptura do material de enchimento no local de injeção ou através da pele (que pode resultar de reação do tecido ou infecção)

Formação de nódulos duros permanentes na face ou na mão - anomalias da visão, incluindo cegueira - Acidente vascular encefálico - Prejuízo no fornecimento de sangue - Danos à pele ou aos lábios. A partir de uma revisão de eventos adversos desde o lançamento até dezembro de 2015, o seguinte pode ser confirmado: Há 155 casos para 323.726 seringas vendidas, o que dá uma taxa de eventos adversos de 0,048% ou um evento adverso de 2.089 seringas. Taxa de eventos adversos por modos de falha como descrito a seguir: Taxa de eventos adversos Edema/Inchaço: 0,017% Carochos/Nódulos: 0,016% Inflamação/Infecção: 0,002% Vários casos estão relacionados ao procedimento de injeção em si, como os casos de edema que desaparecem espontaneamente ou depois de alguns dias após

a administração de corticoides orais. Os nódulos ou endurecimentos parecem geralmente ligados a erros técnicos, como injeções muito superficiais. Estes tipos de efeitos colaterais relatados com ELLANSÉ® estão alinhados àqueles citados pelas autoridades e àqueles já publicados.

Nenhuma tendência a um efeito colateral em específico tem sido relatada. A formação dos profissionais também é necessária, com recomendações, em particular sobre técnicas de aplicação de injeção. O volume injetado em diferentes áreas tem de ser rigorosamente seguido, sabendo-se também onde não injetar (ou seja, lábios, glabella e pálpebras). Informações detalhadas sobre as contraindicações, advertências, precauções e instruções de uso podem ser encontradas nas Instruções de Uso (IFU).

Diversas publicações também fornecem recomendações a fim de evitar complicações com preenchedores dérmicos (SHERMAN, 2009). No que se refere ao controle de eventos adversos com preenchedores dérmicos em geral, várias publicações têm descrito os tratamentos das modalidades de complicações (BAILEY et al, 2011; LEMPERLE et al, 2009; OZTURK et al, 2013). Para o tratamento de nódulos, o uso de corticosteroides é frequentemente proposta para ser injetada em volumes muito pequenos estritamente dentro dos nódulos, de 0,01 mL a 0,05 mL, dependendo do volume a ser tratado. O tratamento deve ser continuado até que a inflamação desapareça. Para prevenir nódulos no caso de ELLANSÉ®, evitar grandes volumes, nenhum bolo deve ser maior do que 0,2 a 0,4 mL; injete lentamente; não injetar dentro de músculos, dos lábios e das pálpebras; não injetar em camadas superficiais da pele, nem na mesma área em que os preenchimentos permanentes tenham sido previamente injetado por precaução.

4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O envelhecimento é considerado um processo natural do desenvolvimento humano, sendo a terceira idade a fase em que há maior percepção das mudanças internas e externas, dentre as quais a aparência da pele. É nesse ponto que há maior busca por procedimentos estéticos que possam reverter os efeitos do envelhecimento, que torna a pele mais fina, menos elástica e com maior aspereza.

Bertossi et al., (2019) e Ferreira et al., (2020) concordaram que os bioestimuladores de colágeno são eficientes para a melhoria da qualidade, pois ao serem aplicados, eles ocasionam uma resposta inflamatória que induz a atuação de fibroblastos para a neoformação de colágeno.

Martins et al. (2021) e Lima e Soares (2020) afirmaram que a policaprolactona biomaterial compatível com o organismo humano, e que na harmonização orofacial, é conhecido como Ellansé, sendo fabricado pela Sinclair Pharmaceuticals como um produto de alta durabilidade no local da injeção, proporcionando resultado imediato.

O Ácido Hialurônico caracteriza-se como um polissacarídeo de elevado peso molecular. O seu valor como biomaterial está na biocompatibilidade e na sua biodegradabilidade, pois está envolto aos processos de morfogênese e regeneração tecidual (PEREIRA *et al*, 2022). Foi na década de 1990 que as pesquisas de Ghersetich e colaboradores evidenciaram que com o envelhecimento havia a redução do Ácido Hialurônico, na mesma década, na Europa preenchedores com base em Ácido Hialurônico foram disponibilizados no mercado (ALMEIDA; SAMPAIO, 2016).

A eficácia de tal composto se dá pela capacidade de retenção de água proporcionando grande hidratação por manter a umidade natural da pele. Entretanto, apesar de seus benefícios, é necessário que haja retoques periódicos no procedimento, gerando maiores gastos e riscos de intercorrências no procedimento do preenchimento orofacial (CASTRO & ALCÂNTARA, 2020).

Lima e Soares (2020) discutiram a eficácia do uso de bioestimuladores de colágeno para os procedimentos estéticos da harmonização e preenchimento orofacial. Os bioestimuladores dérmicos são eficazes e seguros, pois o procedimento é minimamente invasivo, porém, cabe ressaltar que não estão isentos de efeitos colaterais.

Os produtos à base de proplactona, entre os quais o Ellansé tem seu mecanismo de ação a partir de microesferas que estimulam a neocolagênese a partir de resposta inflamatória subclínica localizada, gerando o aumento de fibras colágenas nos fibroblastos. São indicadas para correções de dobras nasolabiais e áreas inferior, média e superior da face. Não é indicado para procedimentos nos lábios, na glabella e na região periórbita (LIMA & SOARES, 2020).

A policaprolactona gera resultados satisfatórios em até 91,4% dos procedimentos nasolabiais, entretanto, pacientes com alergia, doenças cutâneas crônicas ou agudas, e suscetíveis a formação de queloides, usuários de cortisona ou tratados com preenchedores permanentes não devem utilizar o Ellansé (LIMA; SOARES, 2020).

Santos (2021) em relato de caso clínico do uso de Ellansé em pescoço. A paciente tem 46 anos queixando-se do surgimento de linhas na região do pescoço que lhe dava um aspecto envelhecido. Foi realizado o procedimento com policaprolactona aplicado em tecido subcutâneo com técnica em leque e injeção retrógrada e introdução total de microcânula de 25G X 50mm.

Após 3 meses da aplicação foi feita uma consulta para revisar os resultados. Foi possível observar que o *lifting* na região já era perceptível na região da aplicação, a porção cutânea já apresentava mais firmeza, maior espessura e elasticidade, não requerendo aplicações adicionais. A paciente afirmou que não teve efeitos adversos após o procedimento, não houve surgimento de edemas e nem equimose local (SANTOS, 2021).

Após oito meses decorridos da aplicação, foi possível conferir o resultado final que foi satisfatório, correspondendo às expectativas da paciente. A estimativa de efeitos adversos com o uso de Ellansé no mundo é de 1 a cada 1769 seringas, isto é, 0,0565% dos procedimentos apresentam reações adversas. Entre os eventos mais comuns estão o edema e a equimose resultantes da mecânica do procedimento de aplicação. Em 0,0226% pode ocorrer nodulações e protuberância, em 0,0037% pode ocorrer infecção e inflamação e, em 0,0018% dos procedimentos pode ocorrer hematoma, endurecimento ou contusão (SANTOS, 2021).

Ressalta, entretanto, Martins *et al.*, (2021) que em casos de injeção intravascular durante o preenchimento dos tecidos moles, podem ocorrer intercorrências graves gerando deficiência visual permanente ou temporária,

isquemia cerebral, aumento do risco de acidente vascular cerebral, hemorragia cerebral, necrose tecidual, alterações cutâneas e complicações neurológicas.

Philibert *et al* (2020) evidenciaram um caso de uma paciente de 47 anos que para corrigir linhas de expressão e flacidez realizou alguns procedimentos com Ácido Hialurônico e, depois com Ellansé. Após 9 meses da aplicação, a paciente retornou com dez nódulos subcutâneos volumosos e macios, com espessamento, além de manchas arroxeadas nas bochechas. Foi recomendado tratamento com massagens e terapia de luz, apesar de atenuar os nódulos não houve cura. Foi feita intervenção cirúrgica para a remoção dos nódulos, porém, tal procedimento deixou marcas estéticas consideráveis. A paciente foi tratada com fármacos e não houve reincidência dos nódulos.

Após a aplicação a pele fica sensível podendo ocorrer vermelhidão localizada, prurido, inchaço ou dor. Tais sintomas são considerados normais ao procedimento e não requer intervenções, pois desaparecem com o passar dos dias. Não se deve ter exposição solar e prática de exercícios físicos após a aplicação, e, em casos de hematomas pode-se colocar compressa fria para amenizar o desconforto (MARTINS *et al*, 2021).

Paula (2021) estudou o preenchimento por Ellansé para a correção de dobras nasolabiais, ângulo mandíbula e mento por bioestimulação de policaprolactona (Ellansé). O paciente tinha 50 anos de idade com pedido de redução de flacidez por meio de maior marcação do mento e da mandíbula. Durante a avaliação foi incluída a região média da face para a correção nasolabial. Para o procedimento foram utilizadas 4 seringas de Ellansé de 01ml cada, 1 agulha de pertuito e cânulo 22G. Foi ministrado o anestésico cloridrato de lidocaína 36mg e epinefrina 18 µm.

Para a região do manto foi realizada a técnica de bólus de 1,2ml, na região do ângulo da mandíbula foi utilizado bólus de 0,4 em cada lado. Com aplicação subcutânea, a região nasolabial recebeu 0,3ml de cada lado com técnica de rosqueamento linear ou leque. Na região malar utilizou-se 1,4ml em bólus no perióstio (PAULA, 2021).

A aplicação deve ser realizada de forma lenta e a região deve ser massageada logo após o procedimento, objetivando que o produto se espalhe e não haja a formação de nódulos. Após 12 semanas da aplicação, o paciente retornou demonstrando satisfação com o resultado obtido. Houve redução de rugas, linhas de expressão e flacidez (PAULA, 2021).

Angelo-Khattar (2022) avaliou os resultados de volumização em ação de preenchimento por policaprolactona a longo prazo. Participaram da pesquisa 9 mulheres com idade entre 35 e 55 anos que realizaram preenchimento na área malar da face. Os participantes não tinham histórico de preenchimento facial anterior e nem apresentaram condições sistêmicas ou dermatológicas. No estudo do autor, os pacientes demonstraram -se, na totalidade, satisfeitos com os resultados da intervenção e não tiveram efeitos colaterais depois do preenchimento.

Para avaliar os resultados obtidos em sua intervenção, Angelo-Khattar (2022) relatou o uso de imagem 3D produzidas pelo software Vectra. Foi constatado claro aumento de volume em todas as participantes da pesquisa, acompanhando por 2 anos após a intervenção. A eficácia no aumento do volume proporcionado pela Ellansé é explicada pela neo-colagênese que é induzida pelas microesferas.

5- CONSIDERAÇÕES FINAIS

ELLANSÉ tem dois componentes principais: a carboximetilcelulose e as microesferas de policaprolactona, respectivamente classificadas como substâncias Geralmente Reconhecidas como seguras (GRAS) e aprovados pela FDA para uso em diversos dispositivos médicos. Ambos são produtos bem conhecidos, encontrados na composição de muitos produtos biomédicos utilizados em seres humanos.

ELLANSÉ® é um produto biocompatível, biodegradável e biorreabsorvível apresentado em gel pirogênico não estéril numa seringa pronta para uso. Não contém qualquer componente animal, bacteriano ou humano, o que significa que nenhum teste de alergia é necessário antes da injeção.

Até agora, nenhum efeito colateral específico envolvendo ELLANSÉ foi relatado.

Não obstante, as precauções concernentes ao uso têm de ser respeitadas, assim, como todas as recomendações sobre a seleção dos sujeitos, a sua história médica, a área a ser tratada, as técnicas de injeção, o volume e a profundidade da injeção, bem como condições do ambiente injetado, de modo a evitar os efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABERTURAS, M. R.; MOLPECERES, J.; GUZMAN, M.; GARCIA, F. Development of a new cyclosporine formulation based on poly (caprolactone) microspheres. **J Microencapsul.** v. 19, p. 61-72. 2002.

AGRAWAL, C. M.; RAY, R. B. Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. **J Biomed Mater Res.** v. 55, p. 141-150. 2001

ALBERTSSON, A. C.; VARMA, I. K. Recent developments in ring opening polymerization of lactones for biomedical applications. *Biomacromolecules* v ;4, p. 1466-1486. 2003.

ALMEIDA, A. R. T.; SAMPAIO, G. A. A. Ácido hialurônico no rejuvenescimento do terço superior da face: revisão e atualização: Parte 1. **Surgical & Cosmetic Dermatology.** v.8, n.2, p.148-153, 2016.

ANGELO-KHATTAR, M. Objective Assessment of the Long-Term Volumizing Action of a Polycaprolactone-Based Filler. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology,** v.15, p. 2895–2901, 2022.

AN, Y. H.; WOOLF, S. K.; FRIEDMAN, R. J. Pre-clinical in vivo evaluation of orthopedic bioabsorbable devices. **Biomaterials.** v. 21, p. 2635-2652. 2000.

BAILEY, S. H.; COHEN, J.; KENKEL, J. M. Etiology, prevention, and treatment of dermal filler complications. **Aesthetic Surgery J.** v. 31, p. 110-121, 2011.

BARBUCCI, R.; LEONE, G.; VECCHIULLO, A. Novel carboxymethylcellulose-based microporous hydrogels suitable for drug delivery. **J Biomater Sci Polym Ed.** v15, p. 607–619. 2004.

Bertossi D, Giampaoli G, Lucchese A, Manuelli M, Albanese M, Nocini R, Nocini RF. O tratamento associado ao rejuvenescimento da pele - laser Fraxel, Microbotox e ácido hialurônico de baixo G prime: resultados preliminares. Springer. *Laser Med. Sci.* 2019

BEZWODA, R. S. *et al.* Monocryl suture, a new ultra-pliable absorbable monofilament suture. **Biomaterials.** v. 16, n. 15, p. 1141-8. 1995.

BODMEIER, R.; CHEN, H. Preparation and characterization of microspheres containing the anti-inflammatory agents, indomethacin, ibuprofen, and ketoprofen. **J Control Release.** v.7 p.69-78, 1989.

BREITENBACH, A.; Li, Y. X.; KISSEL, T. Branched biodegradable polyesters for parenteral drug delivery systems. **J Control Release.** v.64, p.167-178, 2000.

CARRERAS, N. ACUÑA, V.; MARTÍ, M.; LIS, M. J. Drug release system of ibuprofen in PCL-based microspheres. **Colloid Polym Sci.** v. 291, n. 1, p. 157-165, 2013.

CARRUTHERS, J.; CARRUTHERS, A.; HUMPHREY, S. Introduction to fillers. **Plast Reconstr Surg.** v. 130, n. 120S-131S, 2015

CASTRO, M. B.; ALCÂNTARA, G. A. Efeitos adversos no uso do ácido hialurônico injetável em preenchimentos faciais. **Braz. J. Hea. Rev.**, Curitiba, v. 3, n. 2, p.2995-3005, 2020.

CHEN, D. R.; BEI, J. Z.; WANG, S. G. Micro particles and their biodegradation. **Polym Degrad Stab.** v. 67, p. 167-178, 2000.

CHRISTEN, Marie- Odile. Ellansé Segurança: Um estimulador de colágeno a base de policaprolactona- Relatório de segurança. Guide book Sinclair Pharma, Ano 2017.

CHRISTEN MO, et al, A unique dermal filler as a novel tool in the armamentarium of anti-aging aesthetic procedures. 2020

DAS, G. S.; RAO, G. H.; WILSON, R. T.; CHANDY, T. Colchicine encapsulation with poly (ethylene glycol) - coated poly (lactic acid) poly (epsilon-caprolactone) microspheres-controlled release studies. **Drug Deliv.** v. 7, p. 129-138, 2000.

DUAN L, X. U. Z.; SUN, K.; ZHAO, X.; FANG, J.; QIN, X.; GONG, Z. Preparation, and biological evaluation of chitin short fiber reinforced composite. **Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.** v. 23, p. 565-568, 2006.

DORDUNOO, S. K.; JACKSON, J. K.; ARSENAULT, L. A.; OKTAB, A. M. C.; HUNTER, W. L.; BURT, H. M. Taxol encapsulation in poly (epsilon-caprolactone). **Cancer Chemother Pharmacol.** v. 36, n. 4, p. 279-282, 1995.

GALADARI, H.; VAN, A. B. E. L. D.; AL NUAMI, K.; AL FARESI, F.; GALADARI, I. A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds. **J Cosmet Dermatol.** v.14, p. 27-32, 2015.

GIUNCHEDI, P.; CONTI, B.; MAGGI, L.; CONTI, U. Cellulose acetate butyrate and for ketoprofen spray-dried microspheres preparation. **J Microencapsul.** v. 11, p. 381-393, 1994.

GUNATILLAKE, P. A.; ADHIKARI, R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. **Eur Cells Mater.** v. 5, p. 1-16, 2003.

HUTMACHER D., Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. **Biomaterials.** v. 21, p. 2529-2543, 2000.

HUTMACHER, D.; HÜRZELER, M. B.; SCHLIEPHAKE, H. A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications. **Int J Oral Maxillofac Implants.** v.11, p. 667-678, 1996.

ITO, T.; YEO, Y.; HIGHLEY, C. B.; BELLAS, E.; BENITEZ, C. A.; KOHANE, D. S. The prevention of peritoneal adhesions by in situ cross-linking hydrogels of hyaluronic acid and cellulose derivatives. **Biomaterials**. v. 28, p. 975-83, 2007.

JAMEELA, S. R.; SUMA, N.; JAYAKRISHNAN, A., Protein release from poly (epsilon-caprolactone) microspheres prepared by melt encapsulation and solvent evaporation techniques: a comparative study. **J Biomater Sci Polym**. v. 8, p. 457-466, 1997.

Lam CXF, Hutmacher DW, Schantz J-T, Woodruff MA, Teoh SH, Evaluation of polycaprolactone scaffold degradation for 6 months in vitro and in vivo. *J Biomed Mater Res Part A* 2008.

LIMA, N. B.; SOARES, M.L. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. **Clin Lab Res Den.**, p.1-18, 2020.

KEIPERT, S.; VOIGT, R. Interactions between macromolecular adjuvants and drugs. Part 18: The binding behaviour of sodium carboxymethylcellulose and other macromolecules towards streptomycin sulphate. **Pharmazie**. v. 34, n. 9, p. 548-551, 1979.

KIM, J. A.; VAN ABEL, D. Neocollagenesis in human tissue injected by a based dermal filler. **J Cosm Laser Ther**. v. 17 n. 2, p. 99-101, 2015.

KULKARNI, R. K.; PANI, K. C.; NEUMANN, C.; LEONARD, F. Polylactic acid for surgical implants. **Arch Surgery**. v. 93, p. 839-843, 1996.

LAESCHKE, K., Biocompatibility of microparticles into soft tissue fillers. **Sem Cut Med Surg**. v. 23, p. 214-217, 2004.

LEE, K. Y, MOONEY, D. J. Hydrogels for tissue engineering. **Chem Rev**. v. 101, p. 1869-1879, 2001.

LEE, J. H.; NHO, Y. C.; LIM, Y. M.; SON, T. I. Prevention of surgical adhesions with barriers of Carboxymethyl cellulose and poly (ethylene glycol) hydrogels synthesized by irradiation. **J Appl Polym Sci**. v. 96, p. 1138-1145, 2005.

LEMPERLE, G.; GAUTHIER-HAZAN, N.; WOLTERS, M.; EISENMANN-KLEIN, M.; ZIMMERMANN, U.; DUFFY, D. M. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: Part 2. Treatment options. **Plast Reconstr Surg**. v.123, p. 1864- 73, 2009.

LEONARDIS, M. et al. Use of cross-linked carboxymethyl cellulose for soft-tissue augmentation: preliminary clinical studies. **Clin Interv Aging**. v. 5, p. 317-22, 2010.

LEONARDIS, M.; PALANGE, A. New-generation filler based on cross-linked carboxymethylcellulose: study of 350 patients with 3-year follow-up. **Clin Interv Aging**. v. 10, p. 147-55, 2015.

MA, G. et al. Biodegradable levonorgestrel-releasing implant made of PCL /F68 compound as tested in rats and dogs. **Contracept**. v. 74, p. 141-147, 2006.

Marefat, A; Ellanse: A Comprehensive Review of its efficacy and safety in aesthetic medicine. 2022

Marie-Odile Christen & Franco Vercesi (2020) Polycaprolactone: How a Well-Known and Futuristic Polymer Has Become an Innovative Collagen-Stimulator in Esthetics, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 13:, 31-48, DOI: [10.2147/CCID.S229054](https://doi.org/10.2147/CCID.S229054)

Martins NMM, Martins RM, Ferreira GR, Silva RO. Action of poly-lactic acid, calcium hydroxiapatite and polycaprolacton biostimulators on skin rejuvecting. *Revista NBC - Belo Horizonte*. 2021;11(22).

MCELLIGOTT, T. F.; HURST, E. W. Long-term feeding studies of methyl ethyl cellulose ('Edifas' A) and sodium carboxymethyl cellulose ('Edifas' B) in rats and mice. **Food Cosmet Toxicol.** v. 6, n. 4, p. 449-460, 1968.

MIDDLETON, J. C.; TIPTON, A. J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. **Biomaterials.** v. 21, p. 2335-2346, 2000.

MOERS-CARPI, M. M.; SHERWOOD, S. For the correction of nasolabial folds: a 24-month, prospective, randomized, controlled clinical trial. **Dermatol Surg.** v. 39 p. 457-463, 2013.

OZTURK, C. N. et al., Complications following injection of soft-tissue fillers. **Aesthet Surg J.** v. 33, p. 862-877, 2013.

PAL, K, BANTHIA, A. K.; MAJUMDAR, D. K. Development of carboxymethyl cellulose acrylate for various biomedical applications. **Biomed Mater.** v 1, p. 85-9, 2006.

PAULA, O. G. A. **Correção imediata e sustentada do mento, ângulo mandíbula e dobras nasolabiais por volumização através de bioestimulação à base de policaprolactona (ELLANSÉ).** Especialização. (Especialista em Harmonização Orofacial). Belo Horizonte: Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, 2021.

PEREIRA, P.E. Intercorrências relacionadas ao uso do ácido hialurônico no preenchimento labial pelo cirurgião-dentista: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 5, n. 6, p.22673-22682, nov./dec., 2022.

PEREZ ACUNA, Frank. Interacciones de drogas anti-hipertensivas. **Rev. latinoam. Hipertens**, Caracas , v. 3, n. 2, p. 39-54, jun. 2008 . Disponible en <http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1856-45502008000200003&lng=es&nrm=iso>. accedido en 15 agosto 2023.

PITT, C. G. et al. AAliphatic Polyesters. I. The degradation of poly (ϵ -caprolactone) in vivo. **J Appl Polym Sci** v. 26, p. 3779-3787, 1981.

PITT, C. G. Poly (ϵ -caprolactone) and its copolymers. In: Chassin M, Langer R, editors. **Biodegradable polymers as drugs delivery systems**. New York: Dekker: p.71-119, 1990

PHILIBERT, F. et al. Granulomes après injection d'Ellansé®, résolutifs sous methotrexate. **Annales de Dermatologie et de vénéréologie**, v.147, p. 525-529, 2020.

QIU, X.; HU, S. "Smart" Materials based on cellulose: a review of the preparations, properties, and applications. **Materials**. v. 6, p. 738-781, 2013.

RUTLEDGE. B. et al. Treatment of osteomyelitis with local antibiotics released via bioabsorbable polymer. **Clin Orthop Relat Res**. v. 411, p. 280-287, 2003.

SANTOS, V. S. M. **Relato de caso clínico do uso de Ellansé® (policaprolactona) em pescoço**. Especialização. (Especialista em Harmonização Orofacial). Barueri – SP: Faculdade Sete Lagoas, 2021.

SANNINO, A.; DEMITRI, C.; MADAGHIELE, M. Biodegradable cellulose-based hydrogels: design and applications. **Materials**. v. 2, p. 353-373, 2009.

SERRANO et al. In vitro biocompatibility assessment of poly (epsilon-caprolactone) films using L292 mouse fibroblasts. **Biomaterials**. v. 25, p. 5603- 5611, 2004.

SINCLAIR COLLEGE. <https://sinclair-college.com>

SHERMAN, R. N. Avoiding dermal filler complications. **Clin Dermatol**. v. 27, S23-S32, 2009.

SUN, H. et al. The in vivo degradation, absorption, and excretion of PCL-based implant. **Biomaterials**. v. 27, p. 1735-1740, 2006.

TAYLOR, M. S. Six biodegradable polymers: in vitro acute toxicity of accumulated degradation products. **J Appl Biomat**. v. 5, p. 151-157, 1994.

WELIANG ZHANG ET AL. A Comprehensive Review of Its Efficacy and Safety in Facial Aesthetic Procedures, 2022.

WOODRUFF, M. A.; HUTMACHER, D. W. The return of a forgotten polymer- in the 21st century. **Prog Polym Sci**. v. 35, p.1217-1256, 2010.

WOODWARD, S. C. et al. The intracellular degradation of poly(epsilon-caprolactone). **J Biomed Mater Res**. v. 19, p. 437-444, 1985.