



## **ELLANSÉ® SEGURANÇA**

UM PREENCHEDOR E  
BIOESTIMULADOR DE  
COLÁGENO À BASE DE  
POLICAPROLACTONA

RELATÓRIO DE SEGURANÇA  
por **Marie-Odile Christen**



Regeneração da beleza através da  
**Estimulação do Colágeno**



# ÍNDICE

## 1. INTRODUÇÃO

## 2. SEGURANÇA ELLANSÉ®

### 2.1 SEGURANÇA DOS COMPONENTES DO PRODUTO ELLANSÉ®

#### 2.1.1 Carboximetilcelulose CMC

Características principais

Propriedades e usos

Segurança

#### 2.1.2 Segurança da policaprolactona - PCL

Características principais

Escopo de aplicações médicas

Segurança

### 2.2 SEGURANÇA DO PRODUTO FINAL ELLANSÉ®

Qualidade e características

Dados de segurança experimental

Dados de segurança clínica de estudos clínicos

Dados de segurança clínica de vigilância pós-comercialização  
pós-comercialização

## 3. DISCUSSÃO

## 4. REFERÊNCIAS

## 1. INTRODUÇÃO

ELLANSÉ<sup>®</sup>, um produto injetável usado no mercado voltado à estética, pertence a uma nova geração de estimuladores de colágeno que oferece correção imediata e sustentada por volumização através de bioestimulação, com efeitos prolongados de diferentes durações de 1 a 4 anos\* e alto grau de satisfação do paciente.

O implante subcutâneo de ELLANSÉ<sup>®</sup> na região facial é indicado para correção duradoura de rugas faciais e sinais de envelhecimento ou quaisquer condições faciais relacionadas à idade.

ELLANSÉ<sup>®</sup> é feito de carboximetilcelulose, o componente de ação imediata e de policaprolactona, que proporciona o efeito sustentado.

O desenvolvimento de ELLANSÉ<sup>®</sup> começou em 2006 na Aqtis em Utrecht (Holanda), uma empresa Sinclair Pharmaceuticals desde 2014, como um produto biorreabsorvível inovador. A certificação CE foi obtida em 2009, o registro junto à KFDA veio em 2013, na Coreia do Sul, e também junto ao TGA da Austrália etc. Hoje, ELLANSÉ<sup>®</sup> é uma marca global, registrada e lançada em muitos dos principais mercados do mundo.

Este relatório tem como objetivo oferecer informações que apoiam a segurança de ELLANSÉ<sup>®</sup> e definem seu perfil de segurança como um dispositivo médico biorreabsorvível usado com segurança em seres humanos na área de estética. A literatura disponível sobre policaprolactona, seu principal componente, é considerada um dado que milhares de publicações têm se dedicado. Sendo assim, este relatório não pretende ser uma visão geral ampla, mas um resumo, destacando vários aspectos de avaliação para oferecer um corpo de provas concernentes à segurança de ELLANSÉ<sup>®</sup>.

De um ponto de vista geral, a segurança de um medicamento ou de um dispositivo médico tem de ser visto desde os componentes do produto até o produto final administrado em seres humanos: as características destes componentes, sua qualidade intrínseca e a qualidade da produção, tudo isso contribui para a segurança do produto final, o que também é, em grande parte, baseado em sua biocompatibilidade e biodegradabilidade. Diversos sistemas de relato de ensaios, estudos ou eventos adversos fornecem resultados que, juntos, apoiam a segurança do produto final.

A segurança relacionada a preenchimentos dérmicos e estimuladores de colágeno, bem como a procedimentos estéticos, é obrigatória. Efeitos secundários graves são felizmente raros e, muitas vezes, devem-se à seleção inadequada de espécimes, erros de injeção, tais como aplicação em área errada, profundidade errada de injeção, volume excessivo injetado etc. A gestão de potenciais complicações graves tem de ser tratada da melhor maneira possível, e opções ideais para tratamento de complicações devem ser permanentemente procuradas.

\* Longevidade esperada *in vivo* com base na extrapolação de dados clínicos de S e M e comportamento de degradação aceito do PCL.

## 2. ELLANSÉ®: SEGURANÇA

ELLANSÉ® obteve a certificação CE em 2009 e a aprovação de autoridades em muitos países desde então, incluindo a KFDA e a TGA, com base em todas as informações e dados de segurança apresentados e analisados.

A documentação de segurança de ELLANSÉ® baseia-se nos resultados de uma série de investigações e nos resultados de seu uso clínico e a experiência dos médicos desde a sua introdução no mercado. ELLANSÉ® tem sido comercializado por mais de 5 anos, sendo usado em todo o mundo na prática médica diária, o que só vem a reforçar o quanto sua segurança é conhecida.

Este documento irá considerar a segurança de ELLANSÉ® de acordo com as características de seus componentes - carboximetilcelulose e policaprolactona -, usos médicos gerais, sua qualidade e segurança, os dados de segurança do produto final recolhidos a partir de estudos experimentais e clínicos, acompanhamento regular e pesquisas sobre farmacovigilância de acordo com as regulamentações.

### 2.1 ELLANSÉ®: SEGURANÇA DOS COMPONENTES DO PRODUTO

ELLANSÉ® contém compostos com características de segurança e desempenho bem estabelecidas e documentadas.

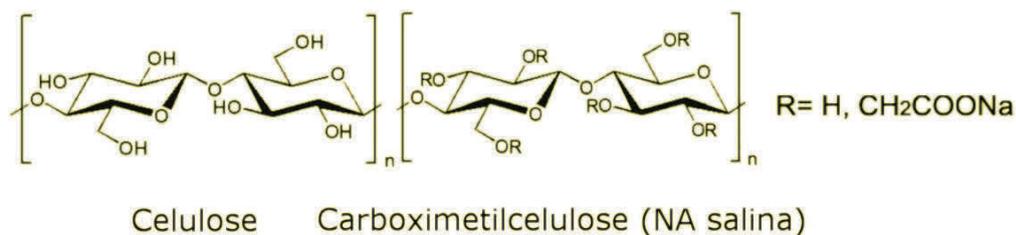
- A carboximetilcelulose (CMC) constitui a base do portador de gel juntamente com o STF (Solução Salina Tamponada com Fosfato) e glicerina representando 70% por volume. *A STF representa o meio solvente, e a glicerina aumenta a solubilidade da CMC.*

- 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) e aprovadas pela FDA como seguras para uso em dispositivos médicos em humanos.

#### 2.1.1 Principais características da carboximetilcelulose (CMC)

O gel à base de CMC representa 70% por volume na composição de ELLANSÉ®. CMC, um polissacarídeo, é um derivado de celulose bem conhecido com grupos de carboximeto (-CH<sub>2</sub>-COOH) ligados a alguns dos grupos de hidroxilo dos monômeros de glicopiranosose 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 herdam 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 Dalalone, sendo aplicados em formulações de liberação de fármacos tais como a nifedipina (Barbucci et al, 2004; Pal et al, 2006) e componentes de terapias para a prevenção de aderência pós-cirúrgica (por exemplo, da Genzyme’s Seprafilm) (Ito et al, 2007; Lee et al, 2005).

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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>.

### 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 e suas indicações, na composição de agentes de preenchimento e volumizadores dérmicos tais como Radiesse<sup>®</sup>, Erelle<sup>®</sup>, Laresse<sup>®</sup> e Sculptra<sup>®</sup> como um portador de gel e/ou através da sua função de preenchimento.

A CMC é classificada como uma substância GRAS (Geralmente Reconhecido como Seguro) em aditivos alimentares pela FDA:

*“A carboximetilcelulose sódica é registrada no FDA 21 CFR 182, como geralmente reconhecido como seguro (GRAS), Seção 182,1745.” A glicerina e a PBS encontradas na composição do gel da CMC estão registradas na 21 CFR 182; seção GRAS número 182.1320 e 182.6285 respectivamente.*

É uma substância não animal, nem humana ou bacteriana, mas que tem origem vegetal; tem ligação não reticulada, o que evita a utilização de agente de reticulação e sua toxicidade potencial relacionada.

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 (série de aditivos alimentares da OMS).

Alguns estudos destacam um efeito bactericida no interior dos tecidos, o que torna a substância absolutamente segura (Keipert e 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, conclui-se que a CMC “revela-se 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.

### **2.1.2 Policaprolactona (PCL)**

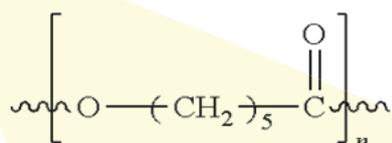
A policaprolactona é um polímero que faz parte da história fascinante dos polímeros que começou no início dos anos 1900 com a síntese de PCL pelo grupo Carothers. Isso deu origem a uma série de importantes aplicações biomédicas, oferecendo grandes perspectivas para o futuro. A PCL é utilizada sozinha 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: microsferas, nanopartículas, filmes, fibras, micelas, suportes etc.

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 microsferas, 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 poli-ahidroxi, que, por suas vez, pertence ao mesmo grupo químico que o ácido poliláctico e o ácido poliglicólico.

A PCL é um polímero fabricado a partir de uma cadeia repetida de sequência única unidade; sua fórmula química é dada a seguir. O comprimento da cadeia (n) que define o peso molecular do polímero é de importância particular no caso da linha de produtos ELLANSÉ® para caracterizar e diferenciar os diversos produtos: ELLANSÉ®-S; ELLANSÉ®-M; ELLANSÉ®-L e ELLANSÉ®-E, com duração da ação de 1, 2, 3 e 4 anos, respectivamente\*.



Policaprolactona

A PCL é um polímero semicristalino com uma temperatura de transição vítrea de  $-60^\circ\text{C}$  e um baixo ponto de fusão que varia de  $59^\circ\text{C}$  a  $64^\circ\text{C}$ , 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.

Ela é sintetizada por polimerização por abertura de anel do monômero cíclico de -caprolactona através da utilização de catalisadores tais como octoato de estanho, com processos de síntese e de produção bem padronizados.



\* Longevidade esperada *in vivo* com base na extrapolação de dados clínicos de S e M e comportamento de degradação aceito do PCL.

### Um vasto leque de utilizações médicas

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.

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, biorreabsorção e suas propriedades mecânicas.

A descrição de algumas das diversas aplicações médicas de PCL que serão dadas a seguir destina-se a dar suporte à segurança da PCL no seu desenvolvimento e utilização em seres humanos.

ELLANSÉ® é o único injetável estético feito de policaprolactona, 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 microsferas poliméricas degradáveis para a liberação de fármacos. A vantagem das microsferas 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 microsferas será discutida mais adiante neste relatório para mostrar a sua contribuição no mecanismo de ação de ELLANSÉ®. Várias drogas foram encapsuladas em microsferas 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).

Microsfemas 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<sup>®</sup>, 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.

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.

Dois estudos clínicos utilizando o sistema de liberação Capronor<sup>®</sup> foram realizados não demonstrando quaisquer efeitos colaterais para além dos usuais associados a minidoses de um progestagênio. Mesmo não se tendo perseguido o desenvolvimento deste produto, os dados experimentais e clínicos recolhidos documentam sua segurança, incluindo a de PCL.

**Suturas:** são os materiais mais utilizados no fechamento de ferimentos. São, em geral, feitas de polímeros absorvíveis ou não absorvíveis sintéticos ou naturais. Polímeros sintéticos absorvíveis e especialmente os poliésteres alifáticos, dos quais a PCL faz parte, são utilizados em suturas 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 poliglicólico é a composição da sutura amplamente conhecida de monofilamentos Monocryl®, amplamente utilizada em vários campos da cirurgia há muitos anos (Middleton & 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 (Bezwada 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 foi estudada para ser aplicada como um implante reabsorvível composto para reparação craniofacial.

**Material de preenchimento em odontologia:** a PCL é utilizada como um material de preenchimento sintético à base de polímeros do canal radicular como parte da composição do Resilon®.

**Engenharia de tecidos: fabricação de suporte:** 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.

**Perspectivas médicas: policaprolactona, um elemento fundamental no futuro.**

**Um dispositivo de PCL impresso em 3D para traqueobroncomalácia em humanos**

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 os médicos implantaram o dispositivo em uma criança, eliminando esta condição que levava ao risco de morte. O material utilizado, policaprolactona, é uma boa escolha nesse sentido. 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”, diz o descobridor.

### **Efeito na tetralogia de Fallot em humanos**

Com o mesmo tipo de dispositivo feito de policaprolactona, os especialistas dos Estados Unidos salvaram a vida de outro bebê no fim de 2014. Ele tinha uma condição chamada tetralogia de Fallot, que se caracteriza pela ausência de válvula pulmonar, o que pode causar enorme pressão sobre as vias aéreas. Os pesquisadores criaram e implantaram uma tala traqueal feita a partir de um biopolímero chamado policaprolactona.

### **Efeito sobre o menisco em animais**

“Um implante ou suporte impresso em 3D para a regeneração do menisco em animais.”

“Com um conceito similar ao descrito no caso do gerenciamento da traqueobroncomalácia, um grupo de pesquisadores da Universidade de Columbia desenvolveu uma maneira de substituir o revestimento protetor do joelho, o menisco, usando um implante ou suporte personalizado impresso em 3D, infundido com fatores de crescimento humanos que indicam ao corpo que ele deve regenerar o revestimento por conta própria. A terapia, testada com sucesso em ovelhas, poderia fornecer a primeira reparação eficaz e de longa duração menisco danificado, algo que ocorrem com milhões de pessoas nos Estados Unidos todos os anos e que pode levar à artrite debilitante. O suporte, com uma infusão de duas proteínas humanas recombinantes, é feito de policaprolactona, um polímero biodegradável que também é usado em suturas cirúrgicas”.

### **Um suporte para reparar o defeito cardíaco de nascença em humanos**

Pesquisadores criaram um novo tipo de suporte biodegradável para reparar o coração dos recém-nascidos com defeitos de nascimento. O polímero utilizado é policaprolactona.

### **Um polímero bioabsorvível para a parede gástrica artificial em animais**

Pesquisadores no Japão desenvolveram um material inovador que pode reparar e regenerar a parede gástrica sem deformar o estômago ou destruir a função gastrointestinal. O material, uma sutura de polímero (BAP) implantada, apresentou a preservação da função gastrointestinal normal após a cirurgia gastrointestinal em modelos animais. A sutura de BAP é composta de um copolímero 50:50 de ácido polilático e policaprolactona reforçada com fibras de ácido poliglicólico.

Resumindo, estas aplicações biomédicas futuristas de PCL, tomadas como exemplos, alguns dos quais ainda estão numa fase experimental, incentivam a investigação de alto nível a respeito deste polímero e, obviamente, a liberação contínua de informação para um melhor conhecimento das suas características e de seu comportamento quando implantado em seres humanos. Por último, mas não menos importante, esta pesquisa sobre o uso de PCL abrirá o caminho para grandes e importantes descobertas médicas. Esta pesquisa traz forte suporte adicional para o uso seguro de policaprolactona em seres humanos.

## Segurança

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, apirogenia, 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  $\epsilon$ -hidroxi capróico, o produto de degradação de PCL demonstrou-se não tóxico (Taylor et al, 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 sensibilizadora, 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. Averigua-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 (Mn180.000 Da) nas mesmas condições continuaram por 2 anos, mostrando uma diminuição lenta e gradual em Mn com uma perda de 70% a 50.000 Da 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**

**A biorreabsorção 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 biorreabsorção controlado e previsível, de primeira ordem e linear, em que o comprimento médio da cadeia de polímero (peso molecular Mn) nas microsferas 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).

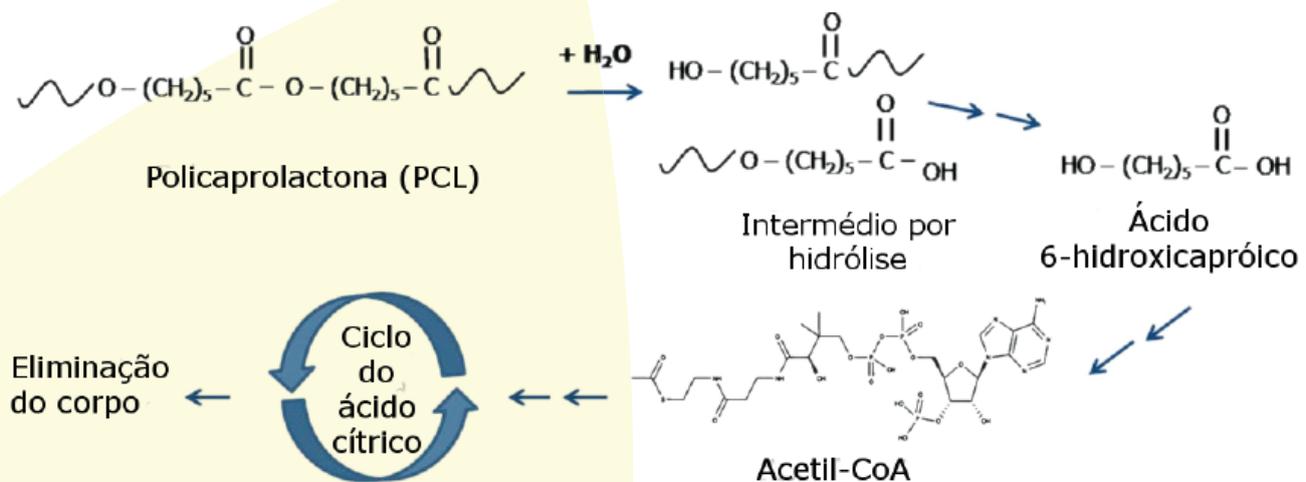
$$M_n = M_{n,0} \times e^{-kt}$$

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 também inalterada.** Esta é a base do desempenho sustentado de toda a linha de produtos ELLANSÉ®.

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 difundam-se através da matriz polimérica. Isto é caracterizado pelo início da perda de massa total previsível e controlada através de biorreabsorção das microsferas 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

Alguns grupos de pesquisa têm contribuído particularmente para a compreensão do mecanismo de degradação da **PCL**, evidenciando, tal como descrito anteriormente, em um primeiro passo, o processo de hidrólise em grandes quantidades das ligações de éster, acompanhada por um peso molecular que diminui com o tempo de acordo com a lei cinética. Pitt encontrou valor  $k$  de  $3 \times 10^{-3} \text{dia}^{-1}$  para PCL com peso molecular de 51.000 Da, o que significa que a queda de  $M_n$  para 5.000 ocorre em cerca de 112 semanas.

A implantação de PLC identificada como 3 H de baixo peso molecular ( $M_n$  3.000 Da) 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 ( $M_n$  3.000 Da) de PLC em pó identificado 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  $\epsilon$ -hidroxi caproico e água (Pitt et al, 1981; Pitt, 1990; Woodward et al, 1985).

### PCL é totalmente 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,  $CO_2$  e  $H_2S$ , 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 biorreabsorção previsível e controlada são as principais características das microsferas de PCL, contribuindo para a segurança de ELLANSÉ®.

## 2.2 ELLANSÉ®: SEGURANÇA DO PRODUTO FINAL

O produto final de ELLANSÉ® é um gel branco apirogênico esterilizado feito de microsferas de policaprolactona, apresentados numa seringa de 1mL pronta para uso.

Todos os produtos ELLANSÉ®, ELLANSÉ® -S, -M, -L e -P são feitos de microsferas 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 de 1, 2, 3 e 4 anos\*, respectivamente, 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 biorreabsorção das microsferas de PCL, como descrito anteriormente.

ELLANSÉ® obteve o registro CE, 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).

### Qualidade e características

ELLANSÉ® é fabricado em Utrecht, na Holanda, em um local que está em conformidade com as boas práticas de fabricação específicas.

ELLANSÉ® está sujeito a rigoroso controle de qualidade desde as matérias-primas até o produto final que é liberado em conformidade com as especificações do produto. Os ensaios são realizados em todos os lotes, executando-se também a medição da forma e do tamanho das microsferas.

O registro junto à CE, KFDA, TGA e aprovações de outras autoridades reguladoras nacionais confirmam a qualidade na produção de ELLANSÉ® -S; -M; -L e -E.

As aprovações e lançamentos em cerca de 70 países apoiam a sua segurança na indicação aprovada em humanos, na área estética.

### ELLANSÉ® segurança experimental

No decurso do processo de regulamentação do registro na CE, ELLANSÉ® foi avaliada de acordo com os padrões da norma ISO 10993. A segurança foi avaliada através de ensaios de biocompatibilidade e toxicidade *in vitro* e em *in vivo*, tais como citotoxicidade, irritação intracutânea (através de injeção intracutânea em coelhos), a sensibilização (em cobaias - método de maximização), toxicidade sistêmica aguda (em ratos pela via intraperitoneal), de toxicidade subcrônica (toxicidade de 28 dias em ratos Sprague Dawley), genotoxicidade (Teste de Ames por contato direto), tolerância local (2 semanas após a injeção intracutânea em coelhos), degradação e pirogenicidade.

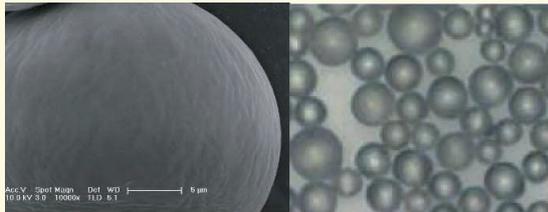
A degradação dos quatro produtos ELLANSÉ® em PBS a 37°C e pH 7,4 foi testada e os resultados mostraram-se consistentes com os dados publicados.

\* Longevidade esperada *in vivo* com base na extrapolação de dados clínicos de S e M

e comportamento de degradação aceito do PCL.

Nas condições de ensaio selecionadas, ELLANSÉ® foi considerado não tóxico, não mutagênico, não pirogênica e biocompatível.

Abiocompatibilidade do dispositivo depende da composição das microsferas biodegradáveis, mas também na sua forma, estrutura superficial, do tamanho de partícula. As microsferas de ELLANSÉ® possui superfície lisa e regular, forma esférica, tamanhos de 25 a 50 µm, contribuindo para a biocompatibilidade do produto.



*Fotos do microscópio SEM&light das microsferas de PCL em forma suave e esférica*

Tais características de “microsferas também explicam a distribuição regular da camada de colágeno em torno delas, formando um suporte com reação inflamatória mínima” (Laeschke, 2004).

O mecanismo de ação tem sido investigado em animais utilizando ELLANSÉ® -S e -M, injetado na forma de bolus na parte posterior de coelhos. As biópsias foram realizadas em diferentes tempos após a injeção e examinadas em busca da presença de microsferas 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. Micropartículas foram encontradas no mês 21. No mês 9, as microsferas de ELLANSÉ® -S não eram mais visíveis (Nicolau & Marijnissen-Hofsté, 2013).

### **ELLANSÉ® Segurança clínica com base nos estudos clínicos**

Em relação ao mecanismo de ação, o efeito de ELLANSÉ® -M 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, confirmado pela primeira vez o mecanismo de ação de ELLANSÉ® na estimulação de colágeno. Como esperado, as microsferas ainda eram visíveis na histologia (Kim & van Abel, 2015). Além disso, as informações relevantes no que diz respeito à segurança foram geradas a partir de estudos clínicos que avaliaram tanto eficácia como segurança. Os estudos clínicos realizados com ELLANSÉ® avaliaram tanto a sua eficácia como sua segurança. No presente relatório, os dados de segurança são enfatizados.

### **Moers-Carpi MM et al, 2013**

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).

Este estudo mostrou que ELLANSÉ®-S e ELLANSÉ®-M têm mantido sua eficácia, sendo que o ELLANSÉ®-M demonstrou efeito mais duradouro do que ELLANSÉ®-S, oferecendo a prova de conceito da longa duração da ação da ELLANSÉ®-M contra ELLANSÉ®-S.

**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. ELLANSÉ®-S e ELLANSÉ®-M são 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.

**A segurança de ELLANSÉ® foi acompanhada neste estudo por 24 meses. Há provas da segurança a longo prazo de ELLANSÉ® até 2 anos** (Moers-Carpi & Sherwood, 2013).

#### **Galadari H et al, 2015**

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®-S prolongou 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).**

**Analisados em conjunto, os autores consideram que os resultados dos estudos demonstram que ELLANSÉ® é seguro e bem tolerado.**

### **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): hematoma, eritema, edema de duração estimada de 8 dias.
- Efeitos colaterais semirretardados (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): Granuloma X meses - permanente.

Com base em dados disponíveis até 2012, a ANSM estima que os efeitos colaterais afetam entre 0,1% e 1% das pessoas injetadas.

Dadas as suas características invasivas e a dispersão considerável de indivíduos submetidos a procedimentos estéticos, preenchedores de rugas injetáveis devem ser rastreados durante cada injeção da mesma forma que dispositivos médicos, como indicado no Decreto nº 2006-1497 e o despacho de 26 de janeiro de 2007.

Assim, 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).

Sistema de vigilância visa prevenir a recorrência de incidentes e o risco de eventos adversos graves que envolvam dispositivos médicos. Com isto em mente, é importante que os profissionais de saúde, que são legalmente obrigados a fazê-lo, comuniquem estes eventos adversos graves ao fabricante de forma que possam ser tomadas as medidas preventivas

ou corretivas apropriadas.

Em consonância com isso, 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.

- irritações, vermelhidão, inchaço, dor, sensibilidade, comichão, erupção.

Em alguns casos, os efeitos secundários podem aparecer semanas, meses ou anos após a injeção.

#### **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
- uma ferida no local da injeção
- reação alérgica
- de 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 enchimento 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.

#### **ELLANSÉ® Segurança - Eventos Adversos PMS**

ELLANSÉ® obteve o registro CE, sendo lançado em 2009. Até o momento, foi introduzido em 52 países com mais de 300.000 seringas vendidas nos 6 anos desde o primeiro lançamento.

Um sistema de vigilância está em vigor, assegurando um estreito acompanhamento e notificação de eventos adversos.

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 por 2.089 seringas.**

Taxa de eventos adversos por modos de falha como descrito a seguir:

#### **Taxa de eventos adversos**

**Edema/Inchaço: 0,017%**

**Caroços/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 médicos 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 injete dentro de músculos, dos lábios e das pálpebras; não injete em camadas superficiais da pele, nem na mesma área em que os enchimentos permanentes tenham sido previamente injetado por precaução.

### **3. DISCUSSÃO**

ELLANSÉ® utilizado em estética tem dois componentes principais; a carboximetilcelulose e as microsferas 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, durante muitos anos e, portanto, a sua segurança tem sido amplamente investigada. Em uma recente revisão sobre preenchimentos, Carruthers escreveu que ambos os componentes de ELLANSÉ® têm uma longa história de segurança nas indústrias médicas e farmacêuticas e que a segurança e a eficácia clínica avaliadas em um estudo de 2 anos, randomizado prospectivo, têm demonstrado excelentes resultados quando usado nas pregas nasolabiais, sem efeitos adversos graves (Carruthers et al, 2015).

ELLANSÉ® é um produto biocompatível, biodegradável e biorreabsorvível apresentado em gel apirogênico 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. Ele foi submetido a todos os testes de acordo com as normas ISO exigidas pelas autoridades de saúde e sua segurança, demonstrando resultados satisfatórios em ensaios clínicos e vigilância pós-comercialização durante os 5 anos desde o seu lançamento. Um acompanhamento e um sistema para relato de eventos adversos estritos estão sendo colocados à disposição, o que permite a avaliação da evolução dos efeitos colaterais, numa base regular e a taxa de eventos adversos calculada. Até agora, nenhum efeito colateral específico envolvendo ELLANSÉ® foi relatado; o perfil está de acordo com o descrito para outros agentes de enchimento.

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. A formação de médicos em anatomia, características do produto e mecanismo de ação que integram é essencial, integrando-se o fato de que ELLANSÉ® é um estimulador de colágeno, mas também serve para técnicas de injeção e prática.

O conhecimento do perfil de segurança do ELLANSÉ® vai beneficiar ainda mais a partir da extensa investigação fundamental em PCL que está sendo realizada nos melhores centros de pesquisa para diversas aplicações, bem como a partir da experiência clínica que irá acumular com a sua utilização, de estética em todo o mundo.

#### **4. REFERÊNCIAS**

Aberturas MR, Molpeceres J, Guzman M, Garcia F., Development of a new cyclosporine formulation based on poly (caprolactone) microspheres. *J Microencapsul* 2002;19:61-72.  
Agrawal CM, Ray RB., Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. *J Biomed Mater Res* 2001;55:141-150.

Albertsson AC, Varma IK., Recent developments in ring opening polymerization of lactones for biomedical applications. *Biomacromolecules* 2003;4:1466-1486.

An YH, Woolf SK, Friedman RJ., Pre-clinical in vivo evaluation of orthopaedic bioabsorbable devices. *Biomaterials* 2000;21:2635-2652.

Anderson JM., Mechanism of inflammation and infection with implanted devices. *Cardiovasc*

Pathol 1993;2:33S-41S.

Bailey SH, Cohen J, Kenkel JM., Etiology, prevention, and treatment of dermal filler complications. *Aesthetic Surgery J* 2011;31:110-121.

Barbucci R, Leone G, Vecchiullo A., Novel carboxymethylcellulose-based microporous hydrogels suitable for drug delivery. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2004;15:607–619.

Bezwada RS, Jamiolkowski DD, Lee IY, Agarwal V, Persivale J, Trenka-Benthin S, Ermeta M, Suryadevara J, Yang A, Liu S., Monocryl suture, a new ultra-pliable absorbable monofilament suture. *Biomaterials* 1995;16(15):1141-8.

Bodmeier R, Chen H., Preparation and characterization of microspheres containing the anti-inflammatory agents, indomethacin, ibuprofen, and ketoprofen. *J Control Release* 1989;7:69-78

Breitenbach A, Li YX, Kissel T., Branched biodegradable polyesters for parenteral drug delivery systems. *J Control Release* 2000;64:167-178.

Carreras N, Acuña V, Martí M, Lis MJ., Drug release system of ibuprofen in PCL-based microspheres. *Colloid Polym Sci* 2013; 291(1):157-165.

Carruthers J, Carruthers A, Humphrey S., Introduction to fillers. *Plast Reconstr Surg* 2015;130:120S-131S

Chang R, Price JC, Whitworth CW., Dissolution characteristics of poly-caprolactone-poly lactide microspheres of chlorpromazine. *Drug Dev Ind Pharm* 1986;12:2355-80.

Chen DR, Bei JZ, Wang SG., micro particles and their biodegradation. *Polym Degrad Stab* 2000;67:167-178.

Das GS, Rao GH, Wilson RT, Chandy T., Colchicine encapsulation with poly (ethylene glycol) - coated poly (lactic acid) poly (epsilon-caprolactone) microspheres controlled release studies. *Drug Deliv* 2000;7:129- 138.

Duan L, Xu 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* 2006;23:565-568 (in Chinese).

Dordunoo SK, Jackson JK, Arsenault LA, Oktaba AMC, Hunter WL, Burt HM., Taxol encapsulation in poly (epsilon-caprolactone). *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;36(4):279-282.

Figueiredo VM., A five-patient prospective pilot study of a based dermal filler for hand rejuvenation. *J Cosmet Dermatol* 2013;12:73-77.

Galadari H, van Abel D, Al Nuami K, Al Faresi F, Galadari I., A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds.

J Cosmet Dermatol 2015;14:27-32.

Giunchedi P, Conti B, Maggi L, Conti U., Cellulose acetate butyrate and for ketoprofen spray-dried microspheres preparation. J Microencapsul 1994;11:381-393.

Gritzalas K., Preliminary results in using a new dermal filler based on poly-caprolactone. EJAMeD 2011;1(1):22-26.

Gunatillake PA, Adhikari R., Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. Eur Cells Mater 2003;5:1-16.

Hutmacher D., Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. Biomaterials 2000;21:2529-2543

Hutmacher D., Hürzeler MB, Schliephake H, ? A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymer and devices for GTR and GBR applications. Int J Oral Maxillofac Implants 1996;11:667-678.

Ito T, Yeo Y, Highley CB, Bellas E, Benitez CA, Kohane DS., The prevention of peritoneal adhesions by in situ cross-linking hydrogels of hyaluronic acid and cellulose derivatives. Biomaterials 2007;28:975-83.

Jameela SR, 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 Ed 1997;8:457-466.

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 1979;34(9):548-551.

Kim JA, van Abel D., Neocollagenesis in human tissue injected by a based dermal filler. J Cosm Laser Ther 2015;17(2):99-101.

Kulkarni RK, Pani KC, Neumann C, Leonard F., Polylactic acid for surgical implants. Arch Surgery 1966;93:839-843.

Lam CX, Savalani MM, Teoh SH, Hutmacher DW., Dynamics of in vitro polymer degradation of -based scaffolds: accelerated versus simulated physiological conditions. Biomed Mater 2008;3:1-15.

Laeschke K., Biocompatibility of microparticles into soft tissue fillers. Sem Cut Med Surg 2004;23:214-217. Lee, K.Y. Mooney, D.J., Hydrogels for tissue engineering. Chem Rev 2001;101:1869-1879.

Lee JH, Nho YC, Lim YM, Son TI., Prevention of surgical adhesions with barriers of Carboxymethyl cellulose and poly (ethylene glycol) hydrogels synthesized by irradiation. J Appl Polym Sci 2005;96:1138-1145.

Lee CH, Rodeo SA, Fortier LA, Lu C, Eriskin C, Mao JJ., Protein-releasing polymeric scaffolds induce fibrochondrocytic differentiation of endogenous cells for knee meniscus

regeneration in sheep. *Sci Transl Med* 2014;6(266):266ra171.

Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M, Eisemann-Klein M, Zimmermann U, Duffy DM., Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: Part2. Treatment options. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:1864- 73.

Leonardis M, Palange A, Dornelles RF., Hund F., Use of cross-linked carboxymethyl cellulose for soft-tissue augmentation: preliminary clinical studies. *Clin Interv Aging* 2010;5:317-22.

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

Ma G, Song C, Sun H, Yang J, Leng X., A biodegradable levorgestrel-releasing implant made of PCL /F68 compound as tested in rats and dogs. *Contracept* 2006;74:141-147.

Malafaya, P.B. Silva, G.A. Reis, RL., Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:207-233.

McElligott TF, Hurst EW., Long-term feeding studies of methyl ethyl cellulose ('Edifas' A) and sodium carboxymethyl cellulose ('Edifas' B) in rats and mice. *Food Cosmet Toxicol*. 1968;6(4):449-460.

Middleton JC, Tipton AJ., Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials* 2000;21:2335-2346.

Miyamoto T, Takahashi S, Ito H, Inagaki H, Noishiki Y., Tissue biocompatibility of cellulose and its derivatives. *J. Biomed Mater Res* 1989;23:125-133.

Moers-Carpi MM, Sherwood S., for the correction of nasolabial folds: a 24-month, prospective, randomized, controlled clinical trial. *Dermatol Surg* 2013;39:457-463.

Morhenn VB, Lemperle G, Gallo RL., Phagocytosis of different particulate dermal filler substances by human macrophages and skin cells. *Dermatol Surg* 2002;28:484-490.

Nicolau PJ, Marijnissen-Hofsté JM., Neocollagenesis after injection of a based dermal filler in a rabbit. *EJAMeD* 2013;3(1):19-26.

Ozturk CN, Li Y, Tung R, Parker L, Piliang MP, Zins JE., Complications following injection of soft-tissue fillers. *Aesthet Surg J* 2013;33:862-877.

Pal K, Banthia AK, Majumdar DK., Development of carboxymethyl cellulose acrylate for various biomedical applications. *Biomed Mater* 2006;1:85-91.

Pitt CG, Chasalow FI, Hibionada DM, Klimas DM, Schindler A., Aliphatic polyesters. I. The degradation of poly ( $\epsilon$ -caprolactone) in vivo. *J Appl Polym Sci* 1981;26:3779-3787.

Pitt CG, Gu Z., Modification of the rates of chain cleavage of poly ( $\epsilon$ -caprolactone) and

related polyesters in the solid state. *J Control Release* 1987;4:283-292.

Pitt CG., Poly ( $\epsilon$ -caprolactone) and its copolymers. In: Chassin M, Langer R, editors. *Biodegradable polymers as drug delivery systems*. New York: Dekker: 1990; p.71-119.

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

Rutledge B, Huyette D, Day D, Anglen J., Treatment of osteomyelitis with local antibiotics released via bioabsorbable polymer. *Clin Orthop Relat Res* 2003;411:280-287.

Sannino A, Demitri C, Madaghiele M., Biodegradable cellulose-based hydrogels: design and applications. *Materials* 2009;2:353-373.

Serrano MC, Pagani R, Vallet-Regi M, Peña J, Rámila A Izquierdo I, Portolés MT., In vitro biocompatibility assessment of poly (epsilon-caprolactone) films using L292 mouse fibroblasts. *Biomaterials* 2004;25:5603- 5611.

Sherman RN., Avoiding dermal filler complications. *Clin Dermatol* 2009;27:S23-S32.

Sinha VR, Bansal K, Kaushik R, Kumria R, Trehan A., Poly- $\epsilon$ -caprolactone microspheres and nanospheres: an overview. *Intern J Pharmaceutics* 2004;278:1-23.

Sun H, Mei L, Song C, Cui X, Wang P., The in vivo degradation, absorption, and excretion of PCL-based implant. *Biomaterials* 2006;27:1735-1740.

Taylor MS, Daniels AU, Andriano KP, Heller J., Six biodegradable polymers: in vitro acute toxicity of accumulated degradation products. *J Appl Biomat* 1994;5:151-157.

Woodruff MA, Hutmacher DW., The return of a forgotten polymer- in the 21st century. *Prog Polym Sci* 2010;35:1217-1256.

Woodward SC, Brewer PS, Moatamed F, Schindler A, Pitt CG., The intracellular degradation of poly(epsilon-caprolactone). *J Biomed Mater Res* 1985;19:437-444.

Zopf DA, Hollister SJ, Nelson ME, Ohye RG, Green GE., Bioresorbable airway splint created with a three- dimensional printer. *New Engl J Med* 2014;368(21):2043-2045.





 ELLANSÉ®

SINCLAIR PHARMA BRAZIL  
Av. Queiroz Filho, 1.560 - Sala 18G - Vila Hamburguesa  
CEP 05319-000 - São Paulo/SP - Brasil  
Telefone: +55 11 3641 4447

[www.ellanse.com/pt-br/](http://www.ellanse.com/pt-br/)



  
SINCLAIR

0002/17-01