ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

VINÍCIUS MARTINS LORENA

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E DA EFICÁCIA DO USO DA POLICAPROLACTONA COMO PREENCHEDOR FACIAL – REVISÃO SISTEMÁTICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2024

VINÍCIUS MARTINS LORENA

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E DA EFICÁCIA DO USO DA POLICAPROLACTONA COMO PREENCHEDOR FACIAL – REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no componente Metodologia da Pesquisa 3 (MP3).

Orientador: Me. Eduardo Fonseca Gusmão

SALVADOR

2024

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmãos, Márcia, Paulo, Ely, Giovana e Daniel por todo carinho, amor e incentivo que sempre me deram ao longo da vida. Em especial ao meu pai, que, além da função paterna, é meu melhor amigo e sempre garantiu que eu tivesse as melhores condições de estudo possíveis, apoiando-me em toda minha jornada acadêmica.

À minha namorada, Bianca, por todo suporte, amor e companheirismo. Por ser um exemplo de ser humano e de estudante de medicina. Por sempre estar ao meu lado nos momentos bons e nos difíceis.

Ao meu orientador, professor Eduardo Gusmão, pela oportunidade de ser seu orientando e por todos os ensinamentos. O senhor é um exemplo de médico que pretendo me guiar.

Ao meu professor de Metodologia da Pesquisa, Bruno Góes, por todo suporte e ensinamentos nestes 2 anos de caminhada.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A policaprolactona é um polímero sintético e biocompatível amplamente utilizado na área da saúde, cuja característica fundamental é a capacidade de estimular a biossíntese de colágeno do tipo 1. Já a carboximetilcelulose é um polissacarídeo capaz de formar um gel carreador de biodegradação lenta. Por isso, a associação da policaprolactona com a carboximetilcelulose surge como potencial preenchedor facial que pode propiciar o aumento do volume tecidual de forma imediata e prolongada. **OBJETIVO:** Avaliar a segurança e a eficácia da policaprolactona em pacientes submetidos a preenchimento facial, além da durabilidade, da ocorrência de efeitos adversos e da formação de novas fibras de colágeno. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão sistemática que seguiu as recomendações propostas pelo Checklist *PRISMA*. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE/ Pubmed, Cochrane, Scielo, Embase e literatura cinzenta. Os títulos e os resumos de todos os estudos foram avaliados utilizando o aplicativo Rayyan. As informações obtidas incluíram: título, data de publicação, país de origem, desenho do estudo, tamanho amostral, sexo dos participantes, região facial da aplicação da intervenção, escalas de volumização facial e efeitos adversos. O risco de viés dos estudos foi avaliado por dois pesquisadores, de forma independente, por meio da escala *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro). **RESULTADOS:** Ao todo, 8 estudos foram analisados e englobaram uma amostra de 462 pacientes submetidos à intervenção. Em 7 destes artigos, a eficácia foi avaliada através da aplicação da escala GAIS pelos avaliadores, com média foi superior ao score 1.0 (“melhora”) durante os intervalos de acompanhamento. Além disso, em 5 estudos também foi utilizada a escala WSRS para analisar a melhora das linhas faciais, obtendo-se resultados positivos e persistentes. Ademais um estudo ultrassonográfico e histológico demonstrou a eficácia do produto pelo aumento significativo da espessura da pele do rosto, havendo a formação de novas fibras de colágeno do tipo I e do tipo III**.** Não houve relatos de efeitos adversos graves ou específicos da policaprolactona. A média do escore de risco de viés dos estudos foi 7 (moderado). **CONCLUSÃO:** A policaprolactona apresentou um elevado e persistente percentual de melhora estética e baixa ocorrência de efeitos adversos importantes, mostrando-se eficaz e segura quando utilizada como preenchedor dérmico em procedimentos faciais.

Palavras-chave: Policaprolactona. Preenchedor facial. Carboximetilcelulose.

ABSTRACT

BACKGROUND: Polycaprolactone is a synthetic and biocompatible polymer widely used in healthcare, whose fundamental characteristic is the ability to stimulate the biosynthesis of type 1 collagen. Carboxymethylcellulose is a polysaccharide capable of forming a slowly biodegradable carrier gel. Therefore, the association of polycaprolactone with carboxymethylcellulose appears as a potential facial filler that can provide an immediate and prolonged increase in tissue volume. **OBJECTIVE**: To evaluate the safety and efficacy of polycaprolactone in patients undergoing facial fillers, in addition to durability, the occurrence of adverse effects and the formation of new collagen fibers. **METHODOLOGY**: This is a systematic review that followed the recommendations proposed by the PRISMA Checklist. The literature search was carried out in the MEDLINE/ Pubmed, Cochrane, Scielo, Embase and gray literature databases. The titles and abstracts of all studies were evaluated using the Rayyan application. The information obtained included: title, publication date, country of origin, study design, sample size, gender of the participants, facial region where the intervention was applied, facial volume scales and adverse effects. The risk of bias of the studies was assessed by two researchers, independently, using the Physiotherapy Evidence Database scale (PEDro). **RESULTS**: In total, 8 studies were analyzed and included a sample of 462 patients undergoing intervention. In 7 of these articles, effectiveness was assessed through the application of the GAIS scale by the evaluators, with an average score greater than 1.0 (“improvement”) during the follow-up intervals. Furthermore, in 5 studies the WSRS scale was also used to analyze the improvement in facial lines, obtaining positive and persistent results. Moreover, an ultrasound and histological study demonstrated the effectiveness of the product by significantly increasing the thickness of the facial skin, with the formation of new type I and type III collagen fibers. There were no reports of serious or specific adverse effects of polycaprolactone. The average risk of bias score of the studies was 7 (moderate). **CONCLUSION**: Polycaprolactone showed a high and persistent percentage of aesthetic improvement and low occurrence of important adverse effects, proving to be effective and safe when used as a dermal filler in facial procedures.

Keywords: Polycaprolactone. Facial filler. Carboxymethylcellulose.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 3

2 OBJETIVOS 5

2.1 Objetivo geral 5

2.2 Objetivos secundários 5

3 REVISÃO DE LITARATURA 6

3.1 Anatomia estética da face 6

3.2 Colágeno 7

3.3 Processos de perda de volume facial 8

3.4 Policaprolactona e Carboximetilcelulose 8

4 METODOLOGIA 11

4.1 Desenho de estudo 11

4.2 Critério de elegibilidade 11

4.3 Fontes e estratégia de busca 11

4.4 Processo de seleção 12

4.5 Extração dos dados 12

4.6 Avaliação do risco de viés e qualidade metodológica 12

4.7 Análise dos dados 13

5 RESULTADOS 14

5.1 Seleção dos estudos 14

5.2 Características dos estudos incluídos 15

5.3 Segurança 18

5.4 Avaliação do risco de viés 18

6 DISCUSSÃO 20

7 CONCLUSÃO 23

REFERÊNCIAS 24

1 INTRODUÇÃO

A face é a primeira região anatômica observada em uma relação interpessoal[1,2]. Apesar do conceito de beleza ser variável, os estudos demonstraram que a estética facial – baseada em padrões de simetria, proporcionalidade e rejuvenescimento – pode interferir nas relações sociais, uma vez que influencia no pré-julgamento de indivíduos quanto à personalidade e felicidade de outrem[2–5]. Dessa forma, pessoas com rostos que diferem dos padrões estéticos são mais suscetíveis a encontrarem dificuldades de pertencimento a grupos ou a desenvolverem uma baixa autoestima, o que pode impactar significativamente na sua qualidade de vida[1,2,6].

O envelhecimento é o principal fator associado à essas alterações na estética facial[7]. Com o passar dos anos, de maneira fisiológica, há uma redução na quantidade e na síntese de fibras de colágeno do tipo 1, que compõe grande parte do tecido conjuntivo do rosto, e são responsáveis por promover tensão e resistência ao estiramento[8–10]. A degradação do colágeno pode causar perda de volume, flacidez e o aparecimento de linhas de expressão[8,11]. Além disso, também há um processo fisiológico de perda óssea ocasionado pelo desbalanço na degradação e na síntese de matriz óssea[12,13]. Nesse cenário, preenchedores faciais, à exemplo do ácido hialurônico, enxertos à base de gordura, enxertos ósseos, polimetilmetacrilato e a associação da policaprolactona (PCL) com a carboximetilcelulose (CMC), aparecem como opção para corrigir essas alterações na face e melhorar a autoestima do indivíduo[7,14,15].

A PCL é um polímero sintético e biocompatível amplamente utilizado na área da saúde há cerca de 40 anos – na produção de fios de sutura, de carreadores de medicamentos e de preenchedores odontológicos[16,17]. Mais recentemente, descobriu-se que as microesferas do composto apresentam como característica fundamental a capacidade de estimular a biossíntese de colágeno do tipo 1[17–19]. Já a CMC é um polissacarídeo derivado da celulose capaz de formar um gel carreador de biodegradação lenta[20,21]. Por isso, a associação da policaprolactona com a carboximetilcelulose surge como potencial preenchedor facial que pode propiciar o aumento do volume tecidual de forma imediata e prolongada na região aplicada[17,22]. O produto, patenteado como marca ELLANSÉ®, obteve registro para uso estético na

comunidade europeia em 2009 e certificação da ANVISA para utilização no Brasil em janeiro de 2018[23]. Apesar disso, há escassez de revisões sistemáticas publicadas que avaliem a segurança e a eficácia do preenchedor facial à base de policaprolactona, fazendo-se necessário novas pesquisas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a segurança e eficácia da PCL em pacientes submetidos a preenchimento facial.

2.2 Objetivos secundários

Avaliar a ocorrência de efeitos adversos do uso da policaprolactona como preenchedor facial.

Avaliar a durabilidade da PCL como preenchedor facial.

Analisar a formação de novas fibras de colágeno após a aplicação do polímero.

3 REVISÃO DE LITARATURA

3.1 Anatomia estética da face

A face deve ser avaliada quanto à simetria e proporção[2,4]. Para tanto, divide-se a região verticalmente em 5 porções ao traçar 4 linhas retas verticais e imaginárias que passam no limite do olhos, de forma que, classicamente, o nariz se encaixa no quinto médio[3,24]. Além disso, o rosto também é dividido em terços horizontais. O superior se estende da linha capilar até a glabela, o terço médio da glabela à linha subnasal e o inferior até o mento[2,3,5].

O terço superior idealmente deve ter uma leve curvatura convexa de cerca de 13 graus na região frontal, enquanto a região temporal deve apresentar um formato mais reto ou uma mínima convexidade[4,25].Já quanto ao terço médio, preza-se por uma discreta convexidade no trajeto da pálpebra inferior até o sulco nasolabial[3]. Além disso, essa região abriga o nariz na posição central[26,27].

O nariz é um marco na beleza facial, sendo a primeira estrutura na qual nossos olhos são atraídos, e, portanto, alterações, por mínimas que sejam, podem gerar repercussões negativas na autoestima do indivíduo[4,26]. A parte externa do nariz é formada por uma composição óssea e cartilaginosa, responsável pelos variados formatos, por isso apresenta uma grande diversidade anatômica que se altera de acordo com a etnia, com o sexo e com a idade da pessoa[3,26]. Com relação à anatomia estética nasal, existem variados parâmetros de proporção e simetria, como o ângulo nasolabial, que deve medir de 95 a 100 graus no sexo feminino e de 90 a 95 graus no masculino [3,27.].

A porção inferior do rosto abriga os lábios, o queixo e a mandíbula[3,28]. Os lábios, esteticamente, devem apresentar uma linha de transição entre a pele e o vermelhão, um arco do cupido em formato de V, um tubérculo medial, além de uma razão estrutural de 1:1.618 entre o lábio superior e o inferior[4,28]. Ademais, no sexo feminino preza-se por um queixo oval e delicado, enquanto no sexo masculino busca-se um formato quadrangular e imponente[28].

Com o envelhecimento e contrações musculares repetidas ao longo dos anos, essas áreas perdem volume, o que leva a alterações conformacionais[25,27,28]. Ao

realizar procedimentos para corrigir essas alterações, é necessário atentar-se para não lesionar estruturas anatômicas importantes, em especial vasos e nervos, a fim de prevenir complicações sérias[26,29]. Na face média, por exemplo, é preciso evitar os vasos infraorbitais e a anastomose da artéria supratroclear com a artéria nasal dorsal, que possuem potencial risco para cegueira caso danificadas[27,29].

3.2 Colágeno

As fibras colágenas são as estruturas de tecido conjuntivo mais presentes no corpo. Elas apresentam alta resistência contra tração, apesar de serem flexíveis. A unidade base dessas fibras são as moléculas de colágeno[9,10,12]. Cada molécula agrupa 3 cadeias polipeptídicas do tipo alfa que se entrelaçam para formar uma tríplice hélice[10,12].

Essas cadeias são sintetizadas, de início, no retículo plasmático rugoso dos fibroblastos e são denominadas de pró-cadeia alfa[10,30]. A pró-molécula passa por modificações nas cisternas do retículo, de forma que sofre clivagem, hidroxilação, glicosilação e entrelaçamento das cadeias, passando a ser chamada de pró-colágeno, e este, ao ser secretado pelo complexo de Golgi é convertido em uma molécula de colágeno madura[9,30]. Já a degradação do colágeno se dá pelas vias proteolíticas – por ação das enzimas proteinase – e pelas vias fagocíticas, nas quais os macrófagos realizam fagocitose do colágeno resultante e a sua depuração por meio das enzimas lisossômicas[10,12].

O colágeno do tipo 1 é o mais abundante, correspondendo a cerca de 90% do colágeno corporal[8]. Ele é formado por duas cadeias polipeptídicas alfa 1 e uma cadeia alfa 2, e é encontrado principalmente no tecido conjuntivo da pele, dos ossos, dos tendões, dos ligamentos e das fáscias[8–10]. O colágeno do tipo 1 é fundamental para promover resistência à força, ao estiramento e à tensão nas estruturas onde é encontrado[9,12]. Já as fibras de colágeno do tipo 3 apresentam elevado teor de proteoglicanos e glicoproteínas, e são responsáveis pela manutenção da estrutura e apoio a células de órgãos, sendo encontrado nos órgãos linfoides, nas glândulas, nos músculos e na pele[10,12,30]. Por conta dessas características, ele é o alvo terapêutico de preenchedores faciais que buscam promover volumização e rejuvenescimento dos tecidos do rosto por meio da bioestimulação de colágeno, principalmente, do tipo 1 e 3[17,30].

3.3 Processos de perda de volume facial

O envelhecimento fisiológico da pele – com acentuada depleção de fibras de colágeno do tipo 1 – gera perda de volume facial e redução na tensão e na elasticidade dos tecidos, com consequente alteração conformacional e surgimento de áreas de flacidez e de linhas de expressão[10,12]. Atrelado a isso, há um processo de perda óssea de maneira fisiológica, que ocorre pela diminuição da ação dos osteoclastos na síntese de matriz óssea, prevalecendo a atividade osteoclástica[12,13]. Traumas craniofaciais tanto por lesões cinéticas como por procedimentos médicos invasivos, a exemplo de ressecções oncológicas faciais, também podem gerar deformidades ou assimetrias no rosto por ação mecânica e pelo processo inflamatório pós-traumático[6,31,32].

Certas patologias causam alterações na composição estrutural do rosto. A atrofia hemifacial progressiva (Síndrome de Parry-Romberg) é uma doença idiopática rara que leva à degeneração dos tecidos gordurosos, cartilaginosos e ósseos de múltiplas áreas do corpo, especialmente a face[33,34].Ademais, indivíduos que apresentam fissuras labiopalatinas podem, após a realização de procedimentos de correção cirúrgica, cursar com assimetrias faciais, à exemplo da persistência do desabamento de asa nasal[35,36]. Em outra vertente, o uso de antirretrovirais no tratamento do HIV/AIDS está associado ao surgimento da Síndrome Lipodistrófica, como efeito adverso, e cursa com atrofia do tecido adiposo facial[37,38].

Os preenchedores faciais podem ser utilizados como opção para reposição de volume[7,26]. As opções orgânicas de reposição volumétrica são compostos biológicos, à exemplo dos enxertos ósseos, de gordura e cartilaginosos. Já quanto aos preenchedores aloplásticos, eles são produzidos à base de diversas substâncias sintéticas, como hidroxiapatita de cálcio, polimetilmetacrilato e policaprolactona[7,17].

3.4 Policaprolactona e Carboximetilcelulose

A policaprolactona (1,7-polioxepan-2-ona) é um polímero semicristalino, biodegradável e biocompatível – produzido a partir de derivados do petróleo – que é classificado como um poliéster alifático pertencente ao grupo químico do ácido poli-alfa-hidroxi[19,22]. Por se tratar de um polímero, a macromolécula é constituída por uma sequência (n) de cadeias repetidas: $(C_6H_{10}O_2)_n$, de forma que este número define o peso molecular e a durabilidade da estrutura[17]. A PCL apresenta baixo ponto de fusão

de cerca de 59ºC e uma temperatura de transição vítrea de – 60ºC, além de uma alta taxa de solubilidade e capacidade de se combinar com outros componentes químicos[18,19].

O polímero é sintetizado através de uma reação química que envolve a quebra e abertura do anel da caprolactona (monômero cíclico)[17,18]. Esta reação é intermediada por energia térmica e catalizadores, a exemplo do octoato de estanho[17,18]. Já quanto a biodegradação, a PCL degenera-se a partir de uma reação de hidrólise em toda a estrutura do polímero[17,39]. O material resultante é, em seguida, reabsorvido em um processo de duas fases (biorreabsorção)[19]. Na primeira há uma quebra não enzimática das ligações de éster, de maneira que a massa, a forma e o volume não sofrem alterações[16,18,19]. Enquanto na segunda ocorre uma difusão de fragmentos pela matriz do polímero, que leva ao processo de reabsorção do material, havendo, assim, perda de massa e volume[18,40].

As características químicas de biocompatibilidade, biodegradação e biorreabsorção corroboram seu amplo uso na área da saúde desde a década de 80[17,41,42]. Neste período, a policaprolactona foi introduzida no mercado farmacêutico em dispositivos de liberação lenta de medicamentos[16,43]. Desde então, o composto passou a ser utilizado em diversos cenários, tais como em fios de sutura, preenchedores odontológicos e – mais recentemente – preenchedores faciais[17,44].

A carboximetilcelulose (CMC) é um polissacarídeo derivado de celulose (origem vegetal) e composto por grupos de carboximetilo, que se apresenta de forma inerte e sem efeito mutagênico[22]. O polissacarídeo é higroscópico, ou seja, é capaz de absorver água e, assim, formar um gel[21]. Ademais, a CMC apresenta absorção gradual, que perpetua entre de 4 e 6 semanas[17,22]. Essas características químicas elucidam sua grande utilização como carreador em produtos injetáveis, como em medicamentos a base de dexametasona[20].

A combinação de PCL e CMC resultou em um preenchedor injetável com propriedade de distensão tecidual e de bioestimulação de colágeno[39,41]. A CMC juntamente com a glicerina (fator de solubilidade) e com a solução salina tamponada com fósforo (meio solvente) formam o gel carreador do bioestimulador[20,21]. Ele corresponde a 70% do produto injetável. A carboximetilcelulose possui capacidade de

preenchimento e é responsável pelo aumento do volume imediato[11,21]. Já as microesferas de policaprolactona correspondem a 30% do produto e são responsáveis pela estimulação da produção de colágeno no local aplicado[17].

Essa associação dos polímeros pode gerar uma volumização prolongada. Isso porque, à medida que a carboximetilcelulose é degrada, há a síntese de colágeno estimulada pela policaprolactona[11,22]. Dessa forma o aumento de volume pode persistir de 1 a 4 anos, a depender do tamanho da cadeia molecular de PCL utilizado[17,21]. A capacidade de projeção da pele e a manutenção do posicionamento é denominada de G prime (G'), e é uma particularidade fundamental dos preenchedores[45]. A combinação de PCL e CMC apresenta G' de 1000 Pa, consideravelmente maior que outros preenchedores no mercado, a exemplo dos produtos a base de ácido hialurônico[21,39]. O produto, patenteado como marca ELLANSÉ®, obteve registro para uso estético na comunidade europeia em 2009, enquanto no Brasil, obteve certificação da Anvisa em 2018, sob número de registro 81277680002[23].

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática para avaliação da segurança e da eficácia da policaprolactona como preenchedor injetável em pacientes submetidos a preenchimento facial. Essa revisão seguiu as recomendações propostas pelo Checklist *PRISMA*[46].

4.2 Critério de elegibilidade

Foram elegíveis para o estudo ensaios clínicos que avaliaram a eficácia e/ou segurança da policaprolactona como preenchedor facial e escritos nos idiomas inglês, português, espanhol ou francês. Os estudos que não cumpriram esses critérios foram excluídos da revisão sistemática.

4.3 Fontes e estratégia de busca

A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE/ Pubmed, Cochrane, Scielo, Embase e literatura cinzenta.

A pesquisa dos artigos se deu a partir da combinação de descritores e sinônimos relacionados à pergunta de investigação – realizada com a estratégia PICO – obtidos no Medical Subject Headings (MeSH) e associados aos operadores booleanos, como demonstrado a seguir :

BASE DE DADOS	DESCRITORES E OPERADORES BOOLEANOS
MEDLINE/Pubmed	polycaprolactone OR pcl OR ellansé AND filler OR filler injection OR dermal filler AND face OR facial AND efficacy OR safety OR treatment
Cochrane	polycaprolactone OR pcl OR ellansé AND filler OR filler injection OR dermal filler AND face OR facial

Scielo	policaprolactona OR ellansé AND preenchedor OR preenchedor facial OR preenchedor dérmico OR preenchedor injetável AND face OR facial AND eficácia OR segurança OR tratamento
Embase	polycaprolactone OR pcl OR ellansé AND filler OR filler injection OR dermal filler AND face OR facial

O processo de busca ocorreu de novembro de 2023 a março de 2024.

4.4 Processo de seleção

Dois pesquisadores, de forma independente, avaliaram os títulos e os resumos de todos os estudos identificados na busca eletrônica utilizando o aplicativo Rayyan. Foram selecionados os artigos que preencherem os critérios de elegibilidade. Em seguida, o texto completo desses artigos foi avaliado pelos pesquisadores.

4.5 Extração dos dados

Os dados foram extraídos e sintetizados por dois pesquisadores, de forma independente. As informações obtidas incluíram: título, data de publicação, país de origem, desenho do estudo, tipo de ensaio clínico, tamanho amostral, sexo dos participantes, região facial da aplicação da intervenção, escalas de volumização facial, grau de satisfação, efeitos adversos, sequelas e conclusão.

4.6 Avaliação do risco de viés e qualidade metodológica

O risco de viés dos estudos foi avaliado por dois pesquisadores, de forma independente, por meio da escala *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro)[47]. A escala PEDro é composta por 11 itens divididos em 3 categorias: validade externa, análise do risco de viés e descrição estatística. Ao final atribuiu-se uma nota de 0 a 10 de acordo com o risco de viés, de forma que os valores próximos de 10 apresentam menor risco de viés.

4.7 Análise dos dados

A análise de dados foi realizada por dois pesquisadores de forma independente. As características sociodemográficas e o perfil dos estudos foram examinados por meio das seguintes análises descritivas: número de participantes (média), sexo (porcentagem), duração do estudo (média), região facial da aplicação da intervenção (porcentagem), tipo de ensaio clínico (característica), país de origem (país) e data de publicação (ano).

O grau de satisfação e a volumização foram analisados pela média dos valores descritos nos estudos. A segurança foi analisada pela ocorrência de efeitos adversos e sequelas nos estudos avaliados na presente revisão, aplicando-se a média e a porcentagem como estatísticas para essas variáveis.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

Inicialmente, um total de 37 artigos foram identificados nos bancos de dados Pubmed, Cochrane e Embase. Nenhum estudo foi identificado na Scielo. Após a identificação e retirada de duplicatas pelo aplicativo Rayyan, 28 artigos foram selecionados para leitura de títulos e resumos. Destes, foram excluídos 9 por não serem ensaios clínicos, 3 por analisarem um desfecho diferente, 2 por avaliarem a intervenção em uma população inadequada (animais) e 4 por não utilizarem policaprolactona injetável como intervenção. Além disso, 2 publicações foram retiradas por falta de acesso ao texto completo (estudos em andamento) e 8 foram selecionadas para leitura na íntegra e incluídos para análise nesta revisão sistemática (Figura 1).

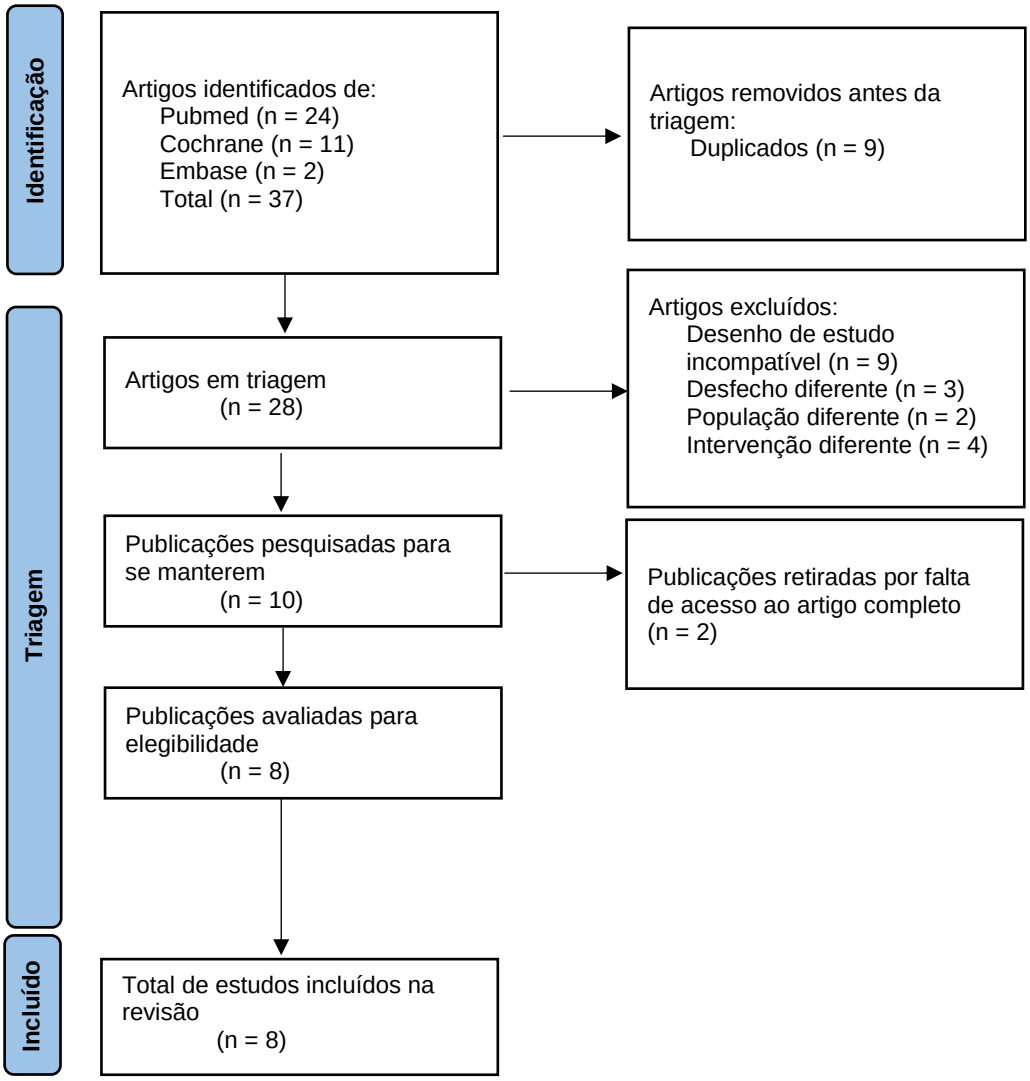

Figura 1 – Fluxograma da seleção de estudos de acordo com as diretrizes do PRISMA.

5.2 Características dos estudos incluídos

Dentre os oito estudos incluídos, quatro (50%) foram realizados na Coreia do Sul, dois (25%) na Europa, um (12,5%) na China e um (12,5%) no Emirados Árabes Unidos (Tabela 1). Um total de 462 pacientes foram avaliados pelos oito artigos, e destes 397 eram do sexo feminino (95%). Dois trabalhos não especificaram o sexo dos participantes[48,49]. O tempo de duração dos estudos variou de 3 a 48 meses. Três estudos foram randomizados e utilizaram grupo controle[50–52]. Os demais utilizaram o lado contralateral da face do mesmo indivíduo nas análises comparativas[48,49,53–55].

Cinco estudos avaliaram a eficácia da policaprolactona (Ellansé S e Ellansé M) na região do sulco nasolabial por meio da escala Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) e da Wrinkle Severity Rating Scale (WSRS)[49–53]. Moers et al. descreveu dose de 2.06 mL e 1.96 mL na aplicação de Ellansé S e M, respectivamente[52]. Os resultados da GAIS foram de “melhora”(score > 1) ou “muita melhora” (score > 2) em todos os cinco ensaios clínicos ao longo dos meses avaliados. Já quanto a WRST, a porcentagem de melhora foi superior a 80% ou score < 2.56 em todos os estudos até o décimo segundo mês de avaliação (Tabela 1). Moers *et al.* relatou 64% de melhora no décimo oitavo mês de segmento nos pacientes em que foi utilizado Ellansé S, e performance volumétrica sustentada (acessada pela WSRS) por 24 meses em pelo menos 50% da amostra (indivíduos submetidos a Ellansé S ou Ellansé M) [52,53].

Bae *et al.* avaliou, através da GAIS, a eficácia da policaprolactona (Ellansé M) após aplicação de 3 a 4 mL do produto na pele da região frontal da cabeça[55]. Ao longo de 24 meses, a média dos valores da GAIS foi superior a 2.14. Jeong *et al.* analisou a eficácia da policaprolactona (DLMR01) após aplicação de 1 mL na região periocular, por meio da escala GAIS, ao longo de 3 meses[48]. A média dos valores da GAIS foram de 0.97 na segunda semana, 1.17 na quarta e 1.03 na décima segunda semana.

Kim, através de um estudo ultrassonográfico e histológico que comparou a espessura da pele antes e após a intervenção, avaliou a eficácia da PCL (Ellansé M) nas regiões frontal, temporal e no suco nasolabial do rosto após aplicação de 0.5 mL do produto[54]. O estudo ultrassonográfico demonstrou aumento médio de 7.68% na espessura da pele após 12 meses, enquanto a análise histológica mostrou aumento médio de 9.26% e 5.79% após 12 e 48 meses, respectivamente. Nesta análise histo-

Tabela 1 – Características gerais dos estudos incluídos.

Autores (ano)	País	Amostra n (masculino / feminino)	Duração do estudo (meses)	Intervenção (volume médio em ml)	Local da aplicação	Instrumentos de avaliação (meses avaliados)	Resultados
Bae *et al.* (2016)	Coreia do Sul	58 (1 / 57)	24	Ellansé M (3-4 ml)	Pele da região frontal da cabeça	GAIS (1, 3, 6, 12, 24)	A média dos valores da GAIS foram 2.14 no mês 1, 2.38 no mês 3, 2.50 no mês 6, 2.45 no mês 12 e 2.33 no mês 24
Moers *et al.* (2021)	França e Alemanha	90 (12 / 78)	18	Ellansé S	Sulco nasolabial	GAIS e WSRS (0.25, 1, 3, 6, 12, 18)	A porcentagem de melhora pela GAIS foi de mais de 90% do dia 7 ao mês 12 e de 80% no mês 18 A porcentagem de melhora pela WSRS foi de 84% no dia 7, 89% no mês 1, 91% no mês 3, 92% no mês 6, 84% no mês 12 e 64% no mês 18
Zhao *et al.* (2023)	China	160 (5 / 155)	12	Ellansé TM-S	Sulco nasolabial	GAIS e WSRS (0.5, 1, 3, 6, 9, 12)	A porcentagem de melhora pela GAIS foi superior a 90% em todos os meses avaliados A porcentagem de melhora pela WSRS foi de 88.5 % após 12 meses
Jeong *et al.* (2020)	Coreia do Sul	30	3	DLMR01 (1 ml)	Região periocular	GAIS (0.5, 1, 3)	A média dos valores da GAIS foram 0.97 na semana 2, 1.17 na semana 4 e 1.03 na semana 12

Autores (ano)	País	Amostra n (masculino / feminino)	Duração do estudo (meses)	Intervenção (volume médio em ml)	Local da aplicação	Instrumentos de avaliação (meses avaliados)	Resultados
Park *et al.* (2022)	Coreia do Sul	59 (3 / 56)	12	Ellansé M e SF-01	Sulco nasolabial	GAIS e WSRS (1, 3, 6, 9, 12)	A média dos valores da GAIS para o ELLANSÉ M e SF-01 foram respectivamente 1.50 e 1.60 no mês 1, 1.50 e 1.57 no mês 3, 1.72 e 1.66 no mês 6, 1.72 e 1.63 no mês 9, 1.60 e 1.63 no mês 12 A média dos valores da WSRS para o ELLANSÉ M e SF-01 foram respectivamente 2.34 e 2.25 no mês 1, 2.24 e 2.17 no mês 3, 2.20 e 2.20 no mês 6, 2.24 e 2.14 no mês 9, 2.24 e 2.17 no mês 12
Kim (2019)	Coreia do Sul	13 (0 / 13)	48	Ellansé M (0.5 ml)	Regiões temporal, frontal e sulco nasolabial	Estudo ultrassonográfico (12) e análise histológica (12 e 48)	No estudo ultrassonográfico a média de aumento na espessura da pele foi de 7.68% Na análise histológica a média de aumento na espessura da pele foi de 9.26% no mês 12 e 5.79% no mês 48
Moers *et al.* (2013)	Alemanha	40 (2 / 38)	24	Ellansé S (2.06 ml) e Ellansé M (1.96 ml)	Sulco nasolabial	GAIS e WSRS (3, 6, 9, 12, 15, 18, 24)	A porcentagem de melhora pela GAIS para ELLANSÉ S e M foi de respectivamente 90.0% e 96.6% no mês 3, 80.0% e 89.7% no mês 6, 90.0% e 96.6% no mês 9, 90.0% e 91.4% no mês 12, 50.0% e 92.6% no mês 15, 50.0% e 100.0% no mês 18, 77.8% e 100.0% no mês 24 A escala WSRS mostrou performance sustentada por 24 meses em pelo menos 50% da amostra
Galadari *et al.* (2015)	Emirados Árabes Unidos	12	12	Ellansé S	Sulco nasolabial	GAIS (6, 9, 12) WSRS (1, 3, 6, 9, 12)	A porcentagem de melhora pela GAIS foi de 94% no mês 6, 97% no mês 9, 53% no mês 12 A média dos valores da WSRS foram 2.54 no mês 1, 1.88 no mês 3, 2.00 no mês 6, 2.16 no mês 9 e 2.57 no mês 12

lógica, observou-se ainda muitos fibroblastos próximos das partículas do polímero e o surgimento de novas fibras de colágeno do tipo I e do tipo III. Ademais, as moléculas da PCL ainda podiam ser visualizadas após 48 meses da intervenção.

5.3 Segurança

Não houve relatos de eventos adversos graves, tais como infecções, granulomas, necroses de pele ou embolismo nos oito estudos analisados (Tabela 2). Todos os ensaios clínicos registraram eventos adversos locais relacionados com a aplicação da intervenção, à exemplo de eritema, edema, dor e equimose. Os participantes obtiveram melhora desses sintomas de 30 minutos a 5 dias após a aplicação da policaprolactona, e nenhum indivíduo evoluiu com sequelas permanentes.

Tabela 2 – Análise do perfil de segurança dos estudos.

	Efeitos adversos graves	**Efeitos adversos relacionados à aplicação**	**Dor local (ocorrência)**	**Edema local (ocorrência)**	**Equimose local (ocorrência)**	**Eritema local (ocorrência)**
Bae *et al.* (2016)	Não	Sim	NE	NE	NE	NE
Moers *et al.* (2021)	Não	Sim	52.0%	37.0%	NE	48.0%
Zhao *et al.* (2023)	Não	Sim	NE	22.0%	NE	NE
Jeong *et al.* (2020)	Não	Sim	23.3%	50.0%	NE	10.0%
Park *et al.* (2022)	Não	Sim	5.0%	30.0%	NE	NE
Kim (2019)	Não	Sim	NE	100.0%	53.8%	NE
Galadari *et al.* (2015)	Não	Sim	NE	NE	NE	NE
Moers et al. (2013)	Não	Sim	NE	34.0%	5.0%	NE

Abreviação – NE, não especificado.

5.4 Avaliação do risco de viés

O risco de viés dos ensaios clínicos foi avaliado através da escala *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro). Dentre os oito artigos, 37,5% obtiveram pontuação alta (escore 9), 12,5% pontuação intermediária (escore 7) e 50 % pontuação baixa (escores 6 e 5). O cegamento dos terapeutas não foi realizado em

nenhum estudo e em cinco não houve cegamento dos participantes[49,52–55]. Metade dos artigos não deixou explícito se houve o cegamento dos avaliadores[49,52,54,55]. Todos os estudos avaliaram medidas de um desfecho primário em ao menos 85% dos participantes, além de medidas de precisão e variabilidade. Ademais, todos realizaram análise de intensão de tratar e comparações de desfechos entre grupos (Tabela 3).

Tabela 3 – Avaliação do risco de viés.

	Bae *et al.* (2016)	Moers *et al.* (2021)	Zhao *et al.* (2023)	Jeong *et al.* (2020)	Park *et al.* (2022)	Kim (2019)	Galadari *et al.* (2015)	Moers et al. (2013)
Especificação dos critérios de inclusão (item não pontuado)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Alocação aleatória	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Sigilo na alocação	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Similaridade inicial entre os grupos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Cegamento de participantes	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
Cegamento de terapeutas	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cegamento de avaliadores	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
Medidas de um desfecho primário (85% dos participantes)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Análise de intenção de tratar	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Comparação entre grupos em um desfecho primário	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Medidas de precisão e de variabilidade para pelo menos um desfecho primário	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Escore total	5	6	9	9	9	5	7	6

6 DISCUSSÃO

Ao todo, 8 estudos foram analisados e englobaram uma amostra de 462 pacientes submetidos à intervenção. Em 7 destes artigos, a eficácia foi avaliada através da aplicação da escala GAIS pelos avaliadores, de forma que em todos a média foi superior ao score 1.0 (“melhora”) durante os intervalos de acompanhamento[48–53,55]. Além disso, em 5 estudos também foi utilizada a escala WSRS para analisar a melhora das linhas faciais após a aplicação do preenchedor na região do sulco nasolabial, por meio da qual foram obtidos resultados positivos e persistentes em todos os ensaios clínicos por ao menos 8 meses[49–53]. Ademais, Kim, por meio de um estudo ultrassonográfico, demonstrou a eficácia do produto pelo aumento significativo da espessura da pele do rosto no período de avaliação posterior à intervenção[54].

As partículas do policaprolactona são responsáveis pela bioestimulação da produção de colágeno[17]. Nicolau *et al*. observou a formação de novas fibras de colágeno do tipo I e tipo III em uma biópsia histológica após aplicar Ellansé M em coelhos[56]. Nesta revisão sistemática, somente um estudo realizou análise histológica da pele dos pacientes. Neste estudo, Kim obteve resultados semelhantes ao observar o aparecimento de colágeno do tipo I e do tipo III entre as partículas do polímero nas biópsias realizadas 12 e 48 meses após a aplicação do Ellansé M[54]. As partículas da PCL puderam ser observadas na análise histológica feita após 48 meses, o que corrobora os resultados obtidos na avaliação da durabilidade dos preenchedores à base de policaprolactona[54].

Essa durabilidade foi investigada a partir da avaliação da sustentação da volumização ocasionada pela intervenção, e variou de acordo com o produto utilizado. Por um lado, 4 estudos demonstraram melhora estética persistente por até 24 meses após a utilização do ELLANSÉ-M[50,52,54,55]. Por outro, quando aplicado ELLANSÉ-S, essa melhora perdurou de forma significativa até o 12º mês e a apresentou redução progressiva até o 24º mês de acompanhamento[49,51–53]. Essa variação temporal é explicada pela diferença no tamanho da cadeia de policaprolactona, de forma que quanto maior a cadeia molecular, maior o período de sustentação volumétrica[11,17].

Outrossim, o grau de satisfação dos pacientes ainda pode ser utilizado como ferramenta comparativa na análise dos resultados, uma vez que reflete a eficácia da

intervenção na visão dos próprios participantes[57]. Nesta revisão, 4 artigos avaliaram essa variável por meio da aplicação da escala GAIS e 1 pelo questionário VAS (Escala Analógica Visual)[48,50–53]. Todos os estudos apresentaram autoavaliação positiva (GAIS com score superior a 1 e VAS com satisfação superior a 70%) e persistente durante toda a pesquisa, o que ratifica os resultados encontrados na análise da eficácia do polímero.

A segurança de um composto exógeno deve ser avaliada em diversas frentes, tais como citotoxicidade, sensibilização, irritação e carcinogenicidade, por meio de testes experimentais, a fim de garantir a biocompatibilidade do produto. Nesse cenário, em estudos in vitro, a PCL mostrou-se não tóxica, não sensibilizadora e não causou alteração na atividade mitocondrial[58–60]. Já no âmbito clínico, os estudos desta revisão obtiveram como principais efeitos adversos a ocorrência de sinais inflamatórios locais e autolimitados relacionados à aplicação em si, à exemplo de dor, eritema, edema e equimose.

Na literatura, alguns relatos de caso envolvendo efeitos adversos graves do uso da policaprolactona foram publicados. Dentre eles, Ortiz-Álvarez *et al.* reportou a ocorrência de sarcoidose ganglionar facial em uma paciente de 74 anos 3 meses após a aplicação do polímero[61]. Além disso, outros dois relatos de caso correlacionaram a utilização do preenchedor com o surgimento de xantelasma e vitiligo[62,63]. Entretanto, nos ensaios avaliados por esta revisão, não houve relatos de efeitos adversos graves ou específicos da policaprolactona. Esses resultados são corroborados por um estudo retrospectivo que analisou as complicações em 1111 tratamentos com preenchedores dérmicos à base de PCL, de forma que, nos 3 anos de avaliação, não foi observado a ocorrência de distúrbios vasculares, granulomas ou nódulos faciais, prevalecendo manifestações locais e temporárias de equimose e edema[64].

Os estudos analisados apresentaram, em média, um risco de viés moderado pela Escala PEDro. Dentre os aspectos que contribuíram para este risco, observa-se que apenas 3 artigos realizaram o cegamento dos participantes e em nenhum houve o cegamento dos terapeutas, que ocorre quando este não está ciente se está administrando a intervenção ou o controle[47]. Além disso, em todos os estudos que cegaram os participantes, também houve o cegamento dos avaliadores. Por outro lado, 4 artigos não deixaram explícito se houve o cegamento dos avaliadores[49,52,54,55]. No entanto, é importante levar em consideração que na maior parte dos estudos desta

revisão não houve grupo controle, mas sim a utilização do lado contralateral nas análises comparativas, havendo somente a aplicação da intervenção na região facial desejada, o que reduz o impacto destes possíveis vieses nos resultados encontrados[48,49,53–55]. De forma semelhante, uma revisão sistemática que buscou avaliar a eficácia do ácido hialurônico como preenchedor facial também identificou que nenhum ensaio clínico havia realizado o cegamento dos terapeutas devido à natureza da intervenção[65].

A presente revisão sistemática apresenta limitações intrínsecas ao seu desenho de estudo, uma vez que analisa dados secundários produzidos por diferentes autores, o que pode ocasionar vieses, como o de informação. Para tanto, foi realizada uma análise criteriosa da qualidade metodológica por meio da escala PEDro. Outra limitação está na heterogeneidade dos locais de aplicação da intervenção, o que impossibilitou a realização de uma metanálise dos resultados. Além disso, foi observado um pequeno número de ensaios clínicos publicados sobre a utilização do polímero, o que contrasta com a sua crescente utilização no mundo.

Apesar das limitações, acredita-se que este estudo traz informações importantes sobre a eficácia e segurança do uso da policaprolactona como preenchedor facial, que serão fundamentais para o adequado manejo dos pacientes, tendo em vista o escasso número de revisões sistemáticas sobre o produto e seu impacto no atual cenário da estética.

7 CONCLUSÃO

A policaprolactona apresentou elevado percentual de melhora estética e baixa ocorrência de efeitos adversos importantes, mostrando-se eficaz e segura quando utilizada como preenchedor dérmico em procedimentos faciais. A durabilidade do produto variou de acordo com o tamanho cadeia molecular utilizada, observando-se volumização sustentada de 12 a 24 meses após a aplicação, havendo a formação de novas fibras de colágeno do tipo I e do tipo III. A média do escore de risco de viés dos estudos foi 7 (moderado).

REFERÊNCIAS

1. Sisti A, Aryan N, Sadeghi P. What is Beauty? *Aesthetic Plast Surg* 2021; 45: 2163–2176.

2. Prokopakis EP, Vlastos IM, Picavet V, et al. The golden ratio in facial symmetry. *Rhinology*; 51. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.4193/Rhino12.111.

3. Bueller H. Ideal Facial Relationships and Goals. *Facial Plastic Surgery* 2018; 34: 458–465.

4. Alghoul M, Codner MA. Retaining ligaments of the face: Review of anatomy and clinical applications. *Aesthetic Surgery Journal* 2013; 33: 769–782.

5. Marur T, Tuna Y, Demirci S. Facial anatomy. *Clinics in Dermatology* 2014; 32: 14–23.

6. Dissaux C, Diop V, Wagner D, et al. Aesthetic and psychosocial impact of dentofacial appearance after primary rhinoplasty for cleft lip and palate. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2021; 49: 914–922.

7. Sadick NS, Manhas-Bhutani S, Krueger N. A Novel approach to structural facial volume replacement. *Aesthetic Plastic Surgery* 2013; 37: 266–276.

8. Varma S, Orgel JPRO, Schieber JD. Nanomechanics of Type I Collagen. *Biophys J* 2016; 111: 50–56.

9. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens - Structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 1531–1546.

10. Pawlina W, Ross MH. *Ross histologia e atlas : correlações com biologia celular e molecular*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

11. Kim J, Van Abel D. Neocolagênese em tecido humano injetado com um preenchimento dérmico à base de Policaprolactona. *J Cosmet Laser Ther*.

12. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica: texto e atlas*. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

13. Hildebolt CF. Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofacial Radiology* 1997; 26: 3–15.

14. Sarah Crowley J, Kream E, Fabi S, et al. Facial Rejuvenation with Fat Grafting and Fillers. *Aesthet Surg J* 2021; 41: S31–S38.

15. Ribeiro MRA, Sommer AA, Andrade RS de, et al. Propriedades, eficácia e segurança do uso do ácido hialurônico em harmonização orofacial. *Research, Society and Development* 2021; 10: e286101321212.

16. Schlesinger E, Ciaccio N, Desai TA. Polycaprolactone thin-film drug delivery systems: Empirical and predictive models for device design. *Materials Science and Engineering C* 2015; 57: 232–239.

17. Christen MO, Vercesi F. Polycaprolactone: How a well-known and futuristic polymer has become an innovative collagen-stimulator in esthetics. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2020; 13: 31–48.

18. Labet M, Thielemans W. Synthesis of polycaprolactone: A review. *Chem Soc Rev* 2009; 38: 3484–3504.

19. Dwivedi R, Kumar S, Pandey R, et al. Polycaprolactone as biomaterial for bone scaffolds: Review of literature. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research* 2020; 10: 381–388.

20. Barbucci R, Leone G, Vecchiullo A. Novel carboxymethylcellulose-based microporous hydrogels suitable for drug delivery. *J Biomater Sci Polym*.

21. Christen M. *Relatório de Segurança ELLANSÉ*. São Paulo, 2016.

22. Angelo-Khattar M. Objective Assessment of the Long-Term Volumizing Action of a Polycaprolactone-Based Filler. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2022; 15: 2895–2901.

23. ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA. Consulta, https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351342121201739/ (2023, accessed 15 November 2023).

24. Patel RG. Nasal Anatomy and Function. *Facial Plastic Surgery* 2017; 33: 3–8.

25. De Maio M, Swift A, Signorini M, et al. Facial assessment and injection guide for botulinum toxin and injectable hyaluronic acid fillers: Focus on the upper face. *Plast Reconstr Surg* 2017; 140: 265e–276e.

26. Cotofana S, Schenck TL, Trevidic P, et al. Midface: Clinical anatomy and regional approaches with injectable fillers. *Plast Reconstr Surg* 2015; 136: 219S-234S.

27. De Maio M, DeBoulle K, Braz A, et al. Facial assessment and injection guide for botulinum toxin and injectable hyaluronic acid fillers: Focus on the midface. *Plast Reconstr Surg* 2017; 140: 540E-550E.

28. De Maio M, Wu WTL, Goodman GJ, et al. Facial assessment and injection guide for botulinum toxin and injectable hyaluronic acid fillers: Focus on the lower face. *Plast Reconstr Surg* 2017; 140: 393E-404E.

29. Wollina U, Goldman A. Facial vascular danger zones for filler injections. *Dermatologic Therapy*; 33. Epub ahead of print 1 November 2020. DOI: 10.1111/dth.14285.

30. Sorushanova A, Delgado LM, Wu Z, et al. The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development. *Advanced Materials*; 31. Epub ahead of print 4 January 2019. DOI: 10.1002/adma.201801651.

31. Wei H, Xu X, Wan T, et al. Correction of narrow nostril deformity secondary to cleft lip: indications for different surgical methods and a retrospective study. *Front Pediatr*; 11. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.3389/fped.2023.1156275.

32. Moore KL, Dalley AF, Agnur AMR. *Anatomia orientada para a clínica*. 8th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.

33. Schultz KP, Dong E, Truong TA, et al. Parry Romberg Syndrome. *Clinics in Plastic Surgery* 2019; 46: 231–237.

34. Bucher F, Fricke J, Neugebauer A, et al. Ophthalmological manifestations of Parry-Romberg syndrome. *Survey of Ophthalmology* 2016; 61: 693–701.

35. Campbell A, Costello BJ, Ruiz RL. Cleft Lip and Palate Surgery: An Update of Clinical Outcomes for Primary Repair. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 2010; 22: 43–58.

36. Kane A, Pilgram T, Moshiri M, et al. Long-Term Outcome of Cleft Lip Nasal Reconstruction in Childhood. *Plastic Reconstruction Surgery* 2000; 105: 1600–1608.

37. Silva LLG, Santos EM dos, Nascimento LCP do, et al. Síndrome lipodistrófica do HIV e seus fatores associados: um estudo em um hospital universitário. *Cien Saude Colet* 2020; 25: 989–998.

38. Sollier C, Vatier C, Capel E, et al. Lipodystrophic syndromes: From diagnosis to treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* 2020; 81: 51–60.

39. Bae B, Lee G, Oh S, et al. Safety and long-term efficacy of forehead contouring with a polycaprolactone-based dermal filler. *Dermatologic Surgery* 2016; 42: 1256–1260.

40. Chan DS, Fnais N, Ibrahim I, et al. Exploring polycaprolactone in tracheal surgery: A scoping review of in-vivo studies. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2019; 123: 38–42.

41. Zhao H, Ren R, Bao S, et al. Efficacy and Safety of Polycaprolactone in Treating Nasolabial Folds: A Prospective, Multicenter, and Randomized Controlled Trial. *Facial Plastic Surgery* 2022; 39: 300–306.

42. Jeong GJ, Ahn GR, Park SJ, et al. A randomized, patient/evaluator-blinded, split-face study to compare the efficacy and safety of polycaprolactone and polynucleotide fillers in the correction of crow's feet: The latest biostimulatory dermal filler for crow's feet. *J Cosmet Dermatol* 2020; 19: 1593–1599.

43. Hivechi A, Bahrami SH, Siegel RA. Drug release and biodegradability of electrospun cellulose nanocrystal reinforced polycaprolactone. *Materials Science and Engineering C* 2019; 94: 929–937.

44. Deng X, Qasim M, Ali A. Engineering and polymeric composition of drug-eluting suture: A review. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A* 2021; 109: 2065–2081.

45. Vadera S, Shome D, Kumar V, et al. Innovative approach for tear trough deformity correction using higher G prime fillers for safe, efficacious, and long-lasting results: A prospective interventional study. *J Cosmet Dermatol* 2021; 20: 3147–3154.

46. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*; 372. Epub ahead of print 29 March 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

47. Cashin AG, McAuley JH. Clinimetrics: Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale. *J Physiother* 2020; 66: 59.

48. Jeong GJ, Ahn GR, Park SJ, et al. A randomized, patient/evaluator-blinded, split-face study to compare the efficacy and safety of polycaprolactone and polynucleotide fillers in the correction of crow's feet: The latest biostimulatory dermal filler for crow's feet. *J Cosmet Dermatol* 2020; 19: 1593–1599.

49. Galadari H, Van Abel D, Al Nuami K, et al. *A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing polycaprolactone to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds*. 2015.

50. Park JW, Choi SY, Kim KR, et al. A randomized, participant- and evaluator-blinded, matched-pair prospective study to compare the safety and efficacy between polycaprolactone-based fillers in the correction of nasolabial folds. *Dermatol Ther*; 35. Epub ahead of print 1 July 2022. DOI: 10.1111/dth.15508.

51. Zhao H, Ren R, Bao S, et al. Efficacy and Safety of Polycaprolactone in Treating Nasolabial Folds: A Prospective, Multicenter, and Randomized Controlled Trial. *Facial Plastic Surgery* 2022; 39: 300–306.

52. Moers-Carpi MM, Sherwood S. Polycaprolactone for the correction of nasolabial folds: A 24-month, prospective, randomized, controlled clinical trial. *Dermatologic Surgery* 2013; 39: 457–463.

53. Moers-Carpi M, Christen M-O, Delmar H, et al. European Multicenter Prospective Study Evaluating Long-Term Safety and Efficacy of the Polycaprolactone-Based Dermal Filler in Nasolabial Fold Correction. *Dermatologic Surgery* 2021; 47: 960–965.

54. Kim JS. Changes in Dermal Thickness in Biopsy Study of Histologic Findings After a Single Injection of Polycaprolactone-Based Filler into the Dermis. *Aesthet Surg J* 2019; 39: NP484–NP494.

55. Bae B, Lee G, Oh S, et al. Safety and long-term efficacy of forehead contouring with a polycaprolactone-based dermal filler. *Dermatologic Surgery* 2016; 42: 1256–1260.

56. Nicolau P, Marijnissen-Hofsté J. Neocollagenesis after injection of a based dermal filler in a rabbit. *European Journal of Aesthetic Medicine and Dermatology* 2013; 3: 19–26.

57. Carruthers A, Carruthers J. A validated facial grading scale: The future of facial ageing measurement tools? *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2010; 12: 235–241.

58. Serrano MC, Pagani R, Vallet-Regí M, et al. In vitro biocompatibility assessment of poly(epsilon-caprolactone) films using L929 mouse fibroblasts. *Biomaterials* 2004; 25: 5603–11.

59. Taylor MS, Daniels AU, Andriano KP, et al. Six bioabsorbable polymers: in vitro acute toxicity of accumulated degradation products. *J Appl Biomater* 1994; 5: 151–7.

60. Duan L, Xu Z, Sun K, et al. [Preparation and biological evaluation of Chitin short fiber reinforced polycaprolactone composite]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2006; 23: 565–8.

61. Ortiz-Álvarez J, Lebron-Martin JA, Rodriguez Fernandez-Freire L, et al. Cutaneous and Ganglion Sarcoidosis Induced by Polycaprolactone Facial Filler: A New Expression of ASIA Syndrome? *Eur J Case Rep Intern Med*. Epub ahead of print 9 June 2021. DOI: 10.12890/2021_002652.

62. Or L, Eviatar JA, Massry GG, et al. Xanthelasma-Like Reaction to Filler Injection. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2017; 33: 244–247.

63. Huang C-H, Ng CY. Vitiligo associated with polycaprolactone-based collagen stimulator filler. *JAAD Case Rep* 2022; 24: 35–37.

64. Lin S, Christen M. Polycaprolactone-based dermal filler complications: A retrospective study of 1111 treatments. *J Cosmet Dermatol* 2020; 19: 1907–1914.

65. Czumbel LM, Farkasdi S, Gede N, et al. Hyaluronic Acid Is an Effective Dermal Filler for Lip Augmentation: A Meta-Analysis. *Front Surg*; 8. Epub ahead of print 6 August 2021. DOI: 10.3389/fsurg.2021.681028.