

**FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE**  
**CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**  
Paola Alves Farneze

**COMPLICAÇÕES DO USO DO POLIMETILMETACRILATO (PMMA) NA  
HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**

SETE LAGOAS- MG

2021

**FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE**  
**CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**  
Paola Alves Farneze

**COMPLICAÇÕES DO USO DO POLIMETILMETACRILATO (PMMA) NA  
HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**

Artigo apresentado ao Curso de especialização *Lato Sensu* da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial

Área de Concentração: Odontologia

Orientador: Giovana Lopes Gargiulo

## RESUMO

### COMPLICAÇÕES DO USO DO POLIMETILMETACRILATO (PMMA) NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

O PMMA é um preenchedor permanente que obtém resultados imediatos e duradouros. Sua molécula é virtualmente inerte, sem componente animal em sua estrutura, tornando este enchimento biocompatível e estável por décadas após a implantação. Apesar das regulamentações de uso e venda aprovadas, os primeiros preenchedores de PMMA foram considerados reativos por apresentarem uma alta taxa de formação de granuloma, considerado um evento adverso. Desta forma, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre as complicações do uso do PMMA na Harmonização Orofacial. Para tal, foi realizado o levantamento de artigos científicos pertinentes ao tema nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed, utilizando as seguintes palavras chaves: polimetilmetacrilato (*polymethylmethacrylate*), PMMA, complicações (*complications*), eventos adversos (*adverse events*), preenchedor permanente (*permanent filler*). Um dos principais efeitos adversos observados são os granulomas. Em 2006, concluiu-se que na maioria dos casos de granulomas reportados foram usados PMMA (produzidos no Brasil) e Artecoll com esferas irregulares e de baixa qualidade. Diante disso, criou-se métodos de purificação do PMMA. Assim, depois de 2006 os casos de granulomas de corpo estranho tornaram-se raros. A causa ainda é pouco clara, mas infecções sistêmicas, trauma ou cirurgia aproximadamente 3 meses antes de seu início foram sugeridos para estimular a memória de macrófagos. A incidência de complicações do uso estético de PMMA tem reduzido significativamente a partir de 2006. Atualmente as taxas de complicações relacionadas ao uso de PMMA de 4,9%, sendo considerada baixa em relação ao grande número de procedimentos. A ausência de um controle tanto da qualidade quanto da técnica de aplicação está relacionada às complicações, principalmente a formação de nódulos e granulomas, que mesmo que raras, são consideradas a mais comum entre todas. Desta forma, conclui-se as complicações relacionadas ao uso estético do PMMA podem ser evitadas com o aprimoramento da técnica dos profissionais e um maior conhecimento sobre a concentração, volume e características do produto em relação ao local de aplicação em cada paciente.

**Palavras-Chave:** Polimetilmetacrilato; PMMA; Complicações, Eventos adversos; Preenchedor permanente.

## INTRODUÇÃO

De acordo com a pesquisa da *International Society of Aesthetic Plastic Surgery* (ISAPS) no Brasil foram realizados 2.565.675 procedimentos estéticos em 2019, sendo 1,072,002 não invasivos. Ainda de acordo com a ISAPS o Brasil é o 2º país que mais realiza procedimentos estéticos com produtos injetáveis (ISAPS, 2019).

Neste sentido, os preenchedores sintéticos permanentes usados para o aumento dos tecidos moles tem assumido um papel importante na estética no tratamento do envelhecimento facial, cicatrizes atróficas faciais ou lipoatrofia. Destes, podemos destacar o Polimetilmetacrilato (PMMA), que é um preenchedor introduzido no mercado como uma opção de tratamento duradouro (LEMPERLE,2018)

O polímero chamado polimetilmetacrilato (PMMA) foi desenvolvido no início do século XX e sua biocompatibilidade foi descoberta por acaso, durante a segunda Guerra Mundial, quando o material após uma explosão, entrou acidentalmente em contato com os olhos de aviadores, sendo observado discretos sinais de inflamação ou rejeição. É considerado um preenchedor permanente por apresentar resultados imediatos e duradouros. Sua molécula é virtualmente inerte, sem componente animal em sua estrutura, tornando-o um preenchedor biocompatível e estável por décadas após a implantação (COHEN *et al.*, 2015; PAULUCCI, 2019)

No Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso e a comercialização do PMMA em 1996, para o aumento da dobra nasolabial e linhas de marionete e como um produto adjunto à rinoplastia, podendo ser usado para camuflar ou corrigir deformidades do nariz, queixo, malar e área da mandíbula e orelhas; depressões do dorso das mãos. Em 2006 teve sua comercialização aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (COHEN *et al.*, 2015; NARINS; MARIWALLA, 2018; MANFRO *et al.*, 2020; LEE; LORENC, 2016).

Atualmente as aplicações do PMMA na estética são para o preenchimento de linhas e expressões e depressões nas regiões labial, jugal, malar, palpebral, linha da mandíbula, zigomática, projeção do mentual para o contorno do corpo, mãos, lipodistrofia,, e está comercialmente disponível como um injetável não apenas como gel, mas também como microesferas, onde é constituído por uma fração sólida e um veículo coloidal biodegradável (SOUZA *et al.*, 2018; KARNIK *et al.*, 2014; RIVKIN, 2014; MANI *et al.*, 2013; MILLS *et al.*, 2013).

Todavia, apesar das regulamentações de uso e venda aprovados, os primeiros preenchedores de PMMA foram considerados reativos por apresentarem uma alta taxa de formação de granuloma, considerado um evento adverso. Vários estudos publicaram os efeitos adversos de diferentes marcas de PMMA (DE MELO CARPANEDA & CARPANEDA, 2012; DE JESUS *et al.*, 2015; FRIEDMANN; KURIAN; FITZPATRICK, 2016; LIMONGI *et al.*, 2016; WILSON *et al.*, 2016).

Esses inúmeros estudos e outros mais tem gerado discussões acerca dos riscos e benefícios do uso do PMMA na estética, principalmente sobre as técnicas de aplicação, qualidade do material utilizado bem como para quais disfunções estéticas essa aplicação é adequada. Desta forma, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre as complicações do uso do PMMA na Harmonização Orofacial.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma Revisão de Literatura desenvolvida a partir de artigos científicos, seguindo seis etapas para sua elaboração: Identificação do tema e seleção da hipótese; Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos, Definição das informações e categorização dos estudos encontrados; Avaliação dos estudos incluídos; Interpretação dos resultados; Síntese de conhecimento e dados da revisão.

Os critérios de inclusão foram artigos científicos completos disponíveis na língua portuguesa, inglesa publicados de 2011 a 2021, sendo considerados revisões de literatura, estudos clínicos, relatos de experiência, desde que abordem o tema. Foram excluídos teses, dissertações, monografias, resumos, artigos repetidos ou que não contribuam para o objetivo desse estudo.

Para tal, foi realizado o levantamento de artigos científicos pertinentes ao tema nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed, utilizando as seguintes palavras chaves: polimetilmetacrilato (*polymethylmethacrylate*), PMMA, complicações (*complications*), eventos adversos (*adverse events*), preenchedor permanente (*permanent filler*).

## DESENVOLVIMENTO

Antes de discorrermos sobre as complicações do uso estético do PMMA faz-se relevante conhecer suas características e sua interação com o tecido biológico para a produção do efeito de preenchimento dérmico. Assim, sabe-se que os biomateriais podem ser classificados como biotoleráveis, bioinertes, bioativos ou bioabsorvíveis. Quanto maior a soma dessas propriedades, maior a proximidade do material ideal. Além disso, uma característica importante dos biomateriais é que eles devem ser inertes aos fluidos corporais, de fácil manipulação e preferencialmente permanentes (PURICELLI *et al.*, 2011; REQUENA *et al.*, 2011).

Neste sentido, o PMMA, além de biotolerável, é classificado como inabsorvível ou permanente, sendo utilizado como preenchedor é apresentado na forma de microesferas sintéticas com diâmetro entre 40  $\mu\text{m}$  e 60  $\mu\text{m}$ , veiculadas em um meio de suspensão que pode ser colágeno, aprotéico ou cristalóide, que é absorvível. As formas comerciais variam a concentração: 2%, 5%, 10%, 15% e 30% (DORNELAS *et al.*, 2012; PURICELLI *et al.*, 2011; REQUENA *et al.*, 2011).

A primeira formulação de PMMA foi criada por Gottfried Lemperle em 1993, onde as proporções ótimas de colágeno / PMMA foram testadas em estudos experimentais antes de serem feitos estudos com seres humanos. Como qualquer implantação de material particulado em seres humanos, este invariavelmente inicia uma reação ao corpo estranho. Tal como acontece com a cicatrização normal de uma ferida, o evento inicial consiste numa interação tecido-material através da qual as proteínas séricas (fibronectina e fibrinogênio) são depositadas na superfície das microesferas (LEMPERLE, 2018; GOLD, 2018; LEE & LORENC, 2016; PURICELLI *et al.*, 2011).

O próximo evento é a invasão de neutrófilos e monócitos, que liberam seus componentes granulares e rapidamente se diferenciam em macrófagos. Eles se ligam às microesferas e formam uma camada monocelular sobre todas as superfícies lisas. Quando as superfícies rugosas estão presentes, mesmo em partículas maiores, os macrófagos podem se transformar em células gigantes numa tentativa frustrada de fagocitar o corpo estranho ofensivo (LEMPERLE, 2018; GOLD, 2018; LEE & LORENC, 2016; PURICELLI *et al.*, 2011; REQUENA *et al.*, 2011).

A terceira reação ao material estranho é a formação de "tecido de granulação", composto de macrófagos, fibroblastos, capilares e colágeno que preenchem os

espaços intersticiais entre as microesferas. O colágeno bovino parece manter a separação entre as microesferas e facilitando o crescimento do tecido. Sem o componente de colágeno, as microesferas se aglomerariam como já observado em outras formulações de preenchedores usando ácido hialurônico ou metilcelulose (LEMPERLE, 2018; PURICELLI *et al.*, 2011; REQUENA *et al.*, 2011).

Estima-se que em aproximadamente 4 semanas após a implantação, o implante consiste em 20% de microesferas inertes e 80% de tecido de granulação. Esta razão pode variar em 4 semanas dependendo do volume do material implantado. Subsequentemente, ao longo do tempo o tecido conectivo amadurece através de um processo natural semelhante à formação de cicatriz e os interstícios são preenchidos com fibroblastos e fibras de colágeno autólogas. A histologia aos 3 meses demonstra que todas as microesferas PMMA estão completamente encapsuladas e estão rodeadas por fibroblastos e fibras de colágeno. Os macrófagos são raros e o capilar em crescimento é evidente (LEMPERLE, 2018; PURICELLI *et al.*, 2011).

Além disso, as microesferas de PMMA parecem ter o tamanho ideal para injeções dérmicas, grandes o suficiente para escapar à fagocitose, mas suficientemente pequenas para serem suavemente administradas através de uma agulha fina 26G ou 30G. Existem outras vantagens específicas para as microesferas nesta gama de tamanhos. Quanto menores as microesferas (até o limiar de fagocitose), maior a sua superfície combinada num dado volume e maior a quantidade total de nova deposição de colágeno. As microesferas com um diâmetro de 100µm, por exemplo, promovem o crescimento de apenas cerca de 56% de tecido conjuntivo, enquanto as microesferas com um diâmetro médio de 40 µm promovem o crescimento de cerca de 80% de tecido conjuntivo (LEMPERLE, 2018; GOLD, 2018).

Importante destacar que duas características parecem impedir a dissipação do PMMA na rede de fibras de colágeno das camadas dérmicas e subdérmicas profundas que se seguem à injeção, são elas: (1) O transportador de colágeno bovino atua como uma cola, incorporando as microesferas e impedindo seu agrupamento e permitindo novo tecido, assim, o implante torna-se parte do próprio tecido mole do paciente, mantendo a sua integridade ao longo de anos e décadas e (2) O tamanho das microesferas devem ser de 30-50µm, o que impedirá a fagocitose e também limitará a entrada do PMMA diâmetros menores (10-15µm) nos interstícios das fibras dérmicas profundas, onde a ação muscular pode dispersá-las (LEMPERLE, 2018; GOLD, 2018; LEE & LORENC, 2016).

Além disso, tem sido postulado que a superfície microscopicamente irregular de todas as microesferas de PMMA é o segredo para sua fixação imediata no tecido, uma vez que durante a primeira semana, quando o colágeno transportador ou carboximetilcelulose são absorvidos, as microesferas de PMMA e todas as possíveis pequenas partículas de PMMA são fagocitadas, ou seja, as esferas de 40 µm são abraçadas por macrófagos menores de 10-20µm e fixadas no tecido, e as pequenas partículas são transportadas para os linfonodos, pulmão e fígado, onde são armazenadas na memória imunológica do hospedeiro (LEMPERLE, 2018;GOLD, 2018; LEE & LORENC, 2016;JOSEPH, EATON, COHEN, 2015; MANI *et al.*, 2013).

Por outro lado, se sua superfície fosse absolutamente lisa, os macrófagos não atacariam as microesferas de PMMA e os fibroblastos não teriam razão para produzir fibras de colágeno e tecido de granulação. As poucas irregularidades em sua superfície os tornam únicos entre todos os preenchedores, produzindo um “implante vivo”, que sangra e mostra a alteração comum das células vivas (LEMPERLE, 2018).

Compreendido as características do PMMA e sua interação com o tecido biológico para a produção de colágeno gerando efeito de preenchimento dérmico, passaremos a discorrer sobre as complicações relacionadas ao seu uso. Neste sentido, preenchedores dérmicos têm requisitos de injeção, riscos associados e potencial para causar complicações. Os eventos adversos são muito comuns com qualquer preenchimento dérmico injetável. A maioria deles é independente do material e está relacionada a técnicas de injeção incorretas ou seleção inadequada do paciente e da localização. A maioria das reações adversas são leves e transitórias, como hematomas e edema relacionado ao trauma (SOUZA *et al.*, 2018).

Por sua vez, eventos adversos graves são raros e a maioria é evitada com planejamento e técnica adequados. Assim, pode-se esperar a ocorrência de complicações relacionadas ao tratamento com implantes de PMMA, considerando seu caráter minimamente invasivo. As complicações já relacionadas ao uso do PMMA são assimetria facial, lesões nos lábios ou a comissura oral, granulomas, necrose, edema tardio, seroma, infecção local, inflamação, complicações renais. Todas as complicações foram mencionadas em detalhes e relatadas à FDA (PAULUCCI, 2019; SOUZA *et al.*, 2018; FRIEDMANN; KURIAN; FITZPATRICK, 2016; LIMONGI *et al.*, 2016; LODA *et al.*,2016; DE JESUS *et al.*, 2015; COHEN *et al.*, 2015; VENT & LEMPERLE, 2014; KADOUCH *et al.*, 2013; MILLS *et al.*, 2013; DE MELO CARPANEDA; CARPANEDA, 2012; PARK *et al.*, 2012;; REQUENA *et al.*, 2011).



**Tabela 1.** Sumário das complicações do uso de PMMA dos artigos selecionados

Complicação	Total de Pacientes - % de complicações	Publicação
Inflamação local, reação alérgica e nódulos, e descoloração.	$n_t = 13^{\#} - 100\%$	(PARK <i>et al.</i> , 2012)
Inflamação local e nódulos	$n_t = 41 - 12,19\%$	(DORNELAS <i>et al.</i> , 2012)
Complicações tardias	$n_t = 63^{\#} - 76,19\%$	(DE MELO CARPENEDA & CARPENEDA, 2012)
Granuloma e pequenos caroços	$n_t = 153 - 10\%$	(SOLOMON <i>et al.</i> , 2012)
Complicações tardias	$n_t = 85^{\#} - 7,8\%$	(KADOUCH <i>et al.</i> , 2013)**
Pequenos granulomas	$n_t = 289 - 1,38\%$	(MANI <i>et al.</i> , 2013)
Granuloma	$n_t = 871 - 1,7\%$	(COHEN <i>et al.</i> , 2015)
Nódulos	$n_t = 22 - 18,2\%$	(DE JESUS <i>et al.</i> , 2015) *
Granuloma	$n_t = 1000 - 1,7\%$	(JOSEPH <i>et al.</i> , 2015)
Múltiplos Granulomas	$n_t = 1^{\#} - 100\%$	(LODA <i>et al.</i> , 2016)
Granuloma tardio	$n_t = 4^{\#} - 100\%$	(FRIEDMANN, KURIAN & FITZPATRICK, 2016)
Irregularidade no contorno, nódulos	$n_t = 11^{\#} - 100\%$	(LIMONGI <i>et al.</i> , 2016)
Nódulos e inflamação	$n_t = 02^{\#} - 100\%$	GOLDMAN & WOLLINA 2018
Necrose extensa	$n_t = 01^{\#} - 100\%$	KURIMORI <i>et al.</i> , 2019
Hipercalcemia grave e doença renal crônica avançada	$n_t = 02^{\#} - 100\%$	(MANFRO <i>et al.</i> , 2021)

**Fonte:** Próprio autor. Onde:  $n_t$  – número total de pacientes, %- percentual; \* estudo experimental; \*\* complicações com diferentes preenchedores; # estudo só com pacientes que tiveram complicações

Dentre essas complicações a que apresentou repercussão foi a formação de granulomas. Neste sentido, a reação ultra-estrutural de corpo estranho nos primeiros meses após a injeção não é um indicador para uma maior possibilidade de granulomas tardios de corpo estranho. O gatilho para a ocorrência súbita de um granuloma ainda não foi descoberto. Relatos sugerem graves infecções sistêmicas bacterianas e virais nos meses antes do início de um granuloma (DE JESUS *et al.*, 2015).

A formação de granuloma genuíno após a implantação de preenchimentos dérmicos injetáveis é uma complicação rara, com incidências variando de um em 100 pacientes (1%) a um em 5000 (0,02%). Podem distinguir-se três tipos clínicos e histológicos de granulomas de corpo estranho. Os Granulomas císticos (inflamatório, paliçamento, colagenolítico): que são causados principalmente por géis biológicos injetados, como colágenos e ácidos hialurônicos. Os granulomas císticos são pequenos e superficiais, ocorrem no primeiro ano e desaparecem espontaneamente dentro de um ano. Eles estão rodeados por um número significativo de células gigantes. OS Granulomas edematosos (lipogranuloma): causados por fluidos artificiais

como silicone e poliacrilamidas. Aparecem repentinamente anos após a injeção com inchaço extensivo e são cercados e infiltrados por células mononucleares e inflamatórias (FRIEDMANN; KURIAN; FITZPATRICK, 2016).

E os Granulomas esclerosantes (sarcoidal e xantelásmico): são causados por injetáveis particulares compostos de polimetilmetacrilato, ácido poliláctico, poli-hidroxietilmetacrilato, cálcio-hidroxiapatite, ou microesferas de dextrano. Os granulomas esclerosantes ocorrem geralmente 6 meses a 3 anos após a implantação e são visíveis, geralmente nódulos azulados confinados. O implante é infiltrado por muitos macrófagos e células gigantes, fibroblastos e fibras de colágeno, mas poucas células inflamatórias. Os implantes permanentes não são caracterizados por uma taxa maior de granuloma de corpo estranho *per si* do que por implantes temporários; no entanto, o seu aspecto clínico é mais pronunciado e o seu prolongamento não é adequadamente tratado (FRIEDMANN; KURIAN; FITZPATRICK, 2016; NARINS; MARIWALLA, 2018).

Por outro lado, a patogênese de granulomas de corpo estranho ainda não é totalmente conhecida. A injeção de grandes volumes como causa tem sido discutida, mas ainda não há provas estatísticas. O mesmo se aplica à técnica das microgotas, que pode teoricamente impedir a formação de grumos e endurecimento, mas não granulomas de corpos estranhos. As impurezas químicas e particuladas foram acusadas de forma convincente, porque a taxa de granuloma de corpo estranho de quase todas as substâncias de preenchimento diminuiu à medida que as melhorias do produto foram desenvolvidas ao longo dos anos (FRIEDMANN; KURIAN; FITZPATRICK, 2016; NARINS; MARIWALLA, 2018).

Os alergênicos inativos com baixa imunogenicidade são capazes de produzir uma resposta clínica durante o aumento do sistema imunológico que ocorre com infecções e com terapia anti-retroviral altamente ativa (síndrome de reconstituição imune). A memória dos macrófagos e um mecanismo desencadeador posterior, como infecção ou drogas, poderiam explicar a imprevisibilidade do granuloma de corpo estranho, mesmo muitos anos após a absorção do implante. Os macrófagos são conhecidos como células de memória, mesmo com a ausência de provas posteriores de anticorpos, células eosinofílicas e testes cutâneos positivos não exclui a possibilidade de que o gatilho de certos granulomas de corpo estranho possa ser um tipo alérgico celular tardio (tipo IV) reação. O uso mais longo e mais amplo de um injetável produz mais exposições ao paciente e o potencial para um maior número de

efeitos secundários relatados (FRIEDMANN; KURIAN; FITZPATRICK, 2016; NARINS; MARIWALLA, 2018).

Uma coleção recente de 1200 granulomas de corpo estranho no Brasil revelou 106 de Metacrill e outros produtos de polimetilmetacrilato, 158 de injeções de colágeno, 171 de ácidos hialurônicos, 50 de Interfall® (Poliacrilamida) e 263 de outros injetáveis. As estimativas calculadas da taxa de granulomas de corpo estranho variam entre um em 100 e um em 25.000 pacientes, dependendo da credibilidade dos eventos adversos relatados dos injetáveis usados (LEMPERLE; NACUL; FORTES, 2015)

Contudo, um fato é indiscutível: quanto mais profundos os implantes forem injetados, menor será a possibilidade de formação de um grande grupo de granulomas. A derme, de longe, é o órgão mais sensível e propenso a reações imunológicas. Portanto, as injeções subdérmicas na junção dermal subdérmica causarão menos granulomas de corpo estranho do que as injeções intradérmicas. Devemos estar cientes da taxa de eventos adversos de cada substância de preenchimento injetável, e não devemos considerar a demanda dos fabricantes, além dos relatórios de um registro central independente de cargas dérmicas que ainda está para ser estabelecido. Um melhor conhecimento das bases e da honestidade na notificação trará melhoria e segurança e tratamento eficaz dos efeitos colaterais neste campo em expansão (LEMPERLE; NACUL; FORTES, 2015).

Os granulomas de corpo estranho podem ser tratados eficazmente com injeções intralesionais de corticosteroides. O pré-requisito é um diagnóstico correto, que leva em conta se há suficiente crescimento celular para reagir ao efeito inibidor de corticosteroides e antibióticos. Em geral, os nódulos precoces são implantes comprimidos e não reagem à medicação invasora ou inibidora da proliferação. O mesmo se aplica aos granulomas de corpos estranhos após a injeção de géis, tais como silicone e poliacrilamida, e para granulomas de corpo estranho cístico após injeção de colágeno ou de ácido hialurônico, estes granulomas têm de ser drenados primeiro (VENT & LEMPERLE, 2014).

Em granulomas esclerosantes de corpo estranho, porém, a determinação da dose intralesional direta pode ser difícil e pode atrasar o resultado final. Os esteroides sistêmicos estão indicados em todos os granulomas edematosos de corpo estranho nos quais os esteroides intralesionais são difíceis de aplicar. Caso contrário, os esteroides sistêmicos produzem efeitos muito tarde e necessitam de um tratamento necessariamente longo, com todos os problemas psicológicos que o acompanham.

Os cremes, em geral, são absorvidos superficialmente e não chegam aos granulomas de corpo estranho localizados subdermicamente (VENT & LEMPERLE, 2014).

De fato, um dos principais efeitos adversos relacionados ao uso do PMMA foi o granuloma. Todavia, em 2006, o US-FDA solicitou, antes da aprovação do Artefill®, que o conteúdo de pequenas partículas <20 µm deveria ser inferior a 1%, ou inferior a 1 partícula entre 100 microesferas de 40 µm. Partículas menores do que macrófagos podem estimular sua atividade significativamente porque podem ser transportadas para os gânglios linfáticos e pulmão, em contraste, partículas maiores e microesferas permanecerão no local da injeção. Portanto, a redução da taxa de granulomas de corpo estranho associados às injeções de Artefill® e Artecoll® desde 2006 tornou-se uma complicação rara (SOLOMON; SKLAR; ZENER, 2012).

No recente estudo publicado por Paulucci (2019) foi apresentado uma revisão das taxas de ocorrência de granuloma. Os dados mostraram frequência geral de complicações relacionadas ao PMMA de 4,9% e granulomas de 1,9%; a incidência de granuloma foi de 1/2075 pacientes ano, e o tempo de desenvolvimento variou de 6 a 180 meses. Adicionalmente é importante apresentar as diferenças entre os nódulos e os granulomas em relação às suas características.

**Tabela 02.** Diferenças entre os granulomas e os nódulos de corpo estranho

Característica	GRANULOMAS	NÓDULOS
Ocorrência	De repente, 6–24 meses após a injeção; frequentemente inflamatória, telangiectasia	1–2 meses após a injeção, após o inchaço desaparece; não inflamatório
Localização	Localização em todos os locais injetados ao mesmo tempo.	Nódulos únicos, próximos aos músculos faciais, particularmente nos lábios
Tamanho	Crescendo até certo tamanho, com descoloração da pele, edema; bastante macio	Permanecem do mesmo tamanho (lentilha ou ervilha); duro
Bordas	Cresce no tecido circundante	Bem confinado por cápsula fibrosa
Persistência	Se não forem tratados, eles desaparecem após 1–5 anos	Até a absorção (ou permanente)
Histologia	Granuloma de corpo estranho; gotículas, partículas ou microesferas estão espalhadas	Reação de corpo estranho; partículas ou microesferas estão encapsuladas
Tratamento	Responde bem aos corticosteroides intralesionais ou sistêmicos	Pouco efeito dos corticosteróides; deve esperar pela absorção ou excisão
Causa	Causa ainda desconhecida	Muitas vezes, erros técnicos ou intramusculares injeção

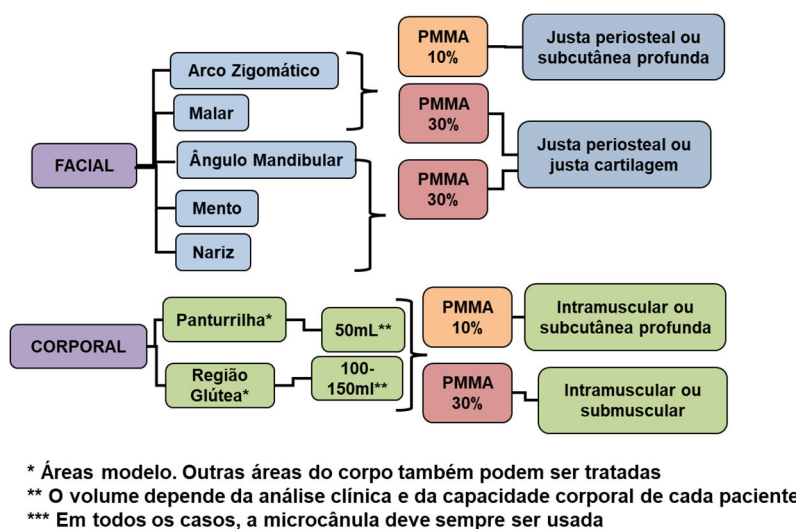
**Fonte:** Adaptado de (VENT & LAMPERLE, 2014)

Complementarmente, Souza *et al.*, (2018) apresentaram os índices percentuais de outras complicações relacionadas ao uso de PMMA na face e no corpo. O número

total de aplicações de PMMA foi de 87.3371, sendo 719 complicações distribuídas em ordem crescente de casos: nódulos (290), granulomas (259), edema tardio (137), seroma (17), infecção local (13) e necrose (3).

Por sua vez, a ocorrência de hipercalcemia grave e o desenvolvimento de doença renal crônica avançada reportada por Manfro *et al.*, (2021) são complicações raras e estão relacionadas a reações inflamatórias granulomatosa tardia. Apesar de serem complicações raras, cabe aos profissionais alertarem seus pacientes (LEMPERLE, NACUL & FORTES, 2015).

Pondera-se que os eventos adversos podem também estar relacionados à técnica de aplicação e a quantidade de PMMA aplicada e o conhecimento anatômico do local de aplicação, especialmente o vascular, sendo considerados evitáveis (VENT& LAMPERLE, 2014; RIKVIN *et al.*, 2014). Neste sentido a última Recomendação do Consenso Brasileiro sobre o uso PMMA em estética facial e corporal publicada em 2018 apresentou as indicações de consenso sobre as concentrações, quantidade e planos de aplicação de PMMA na face e corpo que podem ser observados na Figura 2 (SOUZA *et al.*,2018).



**Figura 02.** Consenso sobre as concentrações, quantidade e planos de aplicação de PMMA.  
**Fonte:** Adaptado de (SOUZA *et al.*,2018).

Assim, devido à grande variabilidade de marcas de PMMA e protocolos utilizados ainda não se tem dados suficientes para se afirmar que a técnica de PMMA é isenta de efeitos adversos. Mas o produto em si é considerado seguro, eficaz e duradouro.

## **CONCLUSÃO**

A incidência de complicações do uso estético de PMMA tem reduzido significativamente a partir de 2006. Atualmente as taxas de complicações relacionadas ao uso de PMMA é de 4,9%, sendo considerada baixa em relação ao grande número de procedimentos.

A ausência de um controle tanto da qualidade quanto da técnica de aplicação está relacionada as complicações, principalmente a formação de nódulos e granulomas, que mesmo que raras, são consideradas a mais comum entre todas. Desta forma, conclui-se as complicações relacionadas ao uso estético do PMMA podem ser evitadas com o aprimoramento da técnica dos profissionais e um maior conhecimento sobre a concentração, volume e características do produto em relação ao local de aplicação em cada paciente.

## ABSTRACT

### COMPLICATIONS OF THE USE OF POLYMETHYLMETACRYLATE (PMMA) IN OROFACIAL HARMONIZATION

PMMA is a permanent filler that gets immediate and lasting results. Its molecule is virtually inert, with no animal component in its structure, making this filler biocompatible and stable for decades after implantation, considered an adverse event. Thus, this study aimed to conduct a literature review on the complications of using PMMA in Orofacial Harmonization. following keywords: polymethylmethacrylate, PMMA, complications, adverse events, permanent filler. One of the main adverse effects observed is granulomas. In 2006, it was concluded that in most of the reported cases of granulomas, PMMA (produced in Brazil) and Artecoll with irregular and low-quality spheres were used. Therefore, PMMA purification methods were created. Thus, after 2006 cases of foreign body granulomas became rare. The cause is still unclear, but systemic infections, trauma, or surgery approximately 3 months before its onset have been suggested to stimulate macrophage memory. The incidence of complications from the aesthetic use of PMMA has significantly reduced since 2006. Currently, the rates of complications related to PMMA is 4.9%, being considered low in relation to the large number of procedures. The absence of both quality control and application technique is related to complications, especially the formation of nodules and granulomas, which, although rare, are considered the most common among all. Thus, it is concluded that the complications related to the aesthetic use of PMMA can be avoided with the improvement of the professionals' technique and greater knowledge about the concentration, volume, and characteristics of the product in relation to the application site in each patient.

**Keywords:** Polymethylmethacrylate; PMMA; Complications, Adverse events; Permanent filler.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COHEN, Steven *et al.* Five-year safety and satisfaction study of PMMA–collagen in the correction of nasolabial folds. **Dermatologic Surgery**, v. 41, p. S302-S313, 2015.

DE JESUS, Luciano Henrique *et al.* Location of injected polymethylmethacrylate microspheres influences the onset of late adverse effects: an experimental and histopathologic study. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, v. 8, p. 431-36, 2015.

DE MELO CARPANEDA, Erick; CARPANEDA, Carlos Augusto. Adverse results with PMMA fillers. **Aesthetic plastic surgery**, v. 36, n. 4, p. 955-963, 2012.

DORNELAS, Marilho Tadeu *et al.* Bioplastia na lipodistrofia de pacientes com HIV/AIDS. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 27, p. 387-391, 2012.

ESTEVES, Ana Luiza Valle *et al.* Reação de corpo estranho a material de preenchimento estético: relato de quatro casos. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 73, n. 4, p. 344, 2016.

FRIEDMANN, Daniel P.; KURIAN, Anil; FITZPATRICK, Richard E. Delayed granulomatous reactions to facial cosmetic injections of polymethylmethacrylate microspheres and liquid injectable silicone: a case series. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 18, n. 3, p. 170-173, 2016.

GOLD, Michael H.; SADICK, Neil S. Optimizing outcomes with polymethylmethacrylate fillers. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 17, n. 3, p. 298-304, 2018.

GOLDMAN, Alberto; WOLLINA, Uwe. Polymethylmethacrylate-induced nodules of the lips: Clinical presentation and management by intralesional neodymium: YAG laser therapy. **Dermatologic therapy**, v. 32, n. 1, p. e12755, 2019.

ISAPS. International Society of Aesthetic Plastic Surgery. Global Survey 2019. Disponível em <https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2020/12/Global-Survey-2019.pdf> Acesso em outubro de 2021.

JOSEPH, John H.; EATON, Laura L.; COHEN, Steven R. Current concepts in the use of Bellafill. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 136, n. 5, p. 171S-179S, 2015.

KADOUC, Jonathan A. *et al.* Delayed-onset complications of facial soft tissue augmentation with permanent fillers in 85 patients. **Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 10, p. 1474-1485, 2013.

KARNIK, Jwala *et al.* A double-blind, randomized, multicenter, controlled trial of suspended polymethylmethacrylate microspheres for the correction of atrophic facial acne scars. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 71, n. 1, p. 77-83, 2014.

KURIMORI, Kleber Tetsuo *et al.* Complicação grave do uso irregular do PMMA: relato de caso e a situação brasileira atual. **Rev. bras. cir. plást**, p. 156-162, 2019.

LEE, Johnson C.; LORENC, Z. Paul. Synthetic fillers for facial rejuvenation. **Clinics in plastic surgery**, v. 43, n. 3, p. 497-503, 2016.

LEMPERLE, Gottfried; NACUL, Almir Moojen; FORTES, Flavio Borges. Can injection of PMMA-microspheres cause hypercalcemia. **Clin Cases Miner Bone Metab**, v. 12, n. 1, p. 82-3, 2015.

LEMPERLE, Gottfried. Biocompatibility of Injectable Microspheres. **Biomedical Journal**, v. 2, p. 1-11, 2018.



LIMONGI, Roberto Murillo *et al.* Complications and management of polymethylmethacrylate (PMMA) injections to the midface. **Aesthetic surgery journal**, v. 36, n. 2, p. 132-135, 2016.

LODA, Guillermo *et al.* Tratamento cirúrgico seriado de múltiplos granulomas por PMMA. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 4, p. 366-369, 2016.

MANFRO, Arthur G. *et al.* Relatos de casos de hipercalcemia e doença renal crônica devidas a injeções de polimetilmetacrilato (PMMA) por razões estéticas. **Brazilian Journal of Nephrology**, 2020.

MANI, Nasrin *et al.* Novel use of polymethyl methacrylate (PMMA) microspheres in the treatment of infraorbital rhytids. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 12, n. 4, p. 275-280, 2013.

MEDEIROS, Clarissa CG *et al.* Complications after polymethylmethacrylate (PMMA) injections in the face: a literature review. **Gerodontology**, v. 31, n. 4, p. 245-250, 2014.

MILLS, Daniel C. *et al.* Malar augmentation with a polymethylmethacrylate-enhanced filler: assessment of a 12-month open-label pilot study. **Aesthetic surgery journal**, v. 33, n. 3, p. 421-430, 2013.

NARINS, Rhoda S.; MARIWALLA, Kavita. History of fillers. In: **Dermal Fillers**. Karger Publishers, 2018. p. 1-9.

PARK, Tae Hwan *et al.* Clinical experience with polymethylmethacrylate microsphere filler complications. **Aesthetic plastic surgery**, v. 36, n. 2, p. 421-426, 2012.

PAULUCCI, Bruno Peres. PMMA safety for facial filling: review of rates of granuloma occurrence and treatment methods. **Aesthetic plastic surgery**, v. 44, n. 1, p. 148-159, 2020.

PURICELLI, Edela *et al.* Intramuscular 30% polymethylmethacrylate (PMMA) implants in a non-protein vehicle: an experimental study in rats. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 26, p. 385-389, 2011.

REQUENA, Luis *et al.* Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 1, p. 1-34, 2011.

RIVKIN, Alexander. A prospective study of non-surgical primary rhinoplasty using a polymethylmethacrylate injectable implant. **Dermatologic Surgery**, v. 40, n. 3, p. 305-313, 2014.

SOLOMON, Philip; SKLAR, Michael; ZENER, Rebecca. Facial soft tissue augmentation with Artecoll®: A review of eight years of clinical experience in 153 patients. **Canadian Journal of Plastic Surgery**, v. 20, n. 1, p. 28-32, 2012.

SOUZA, Túlio Armanini Blanco *et al.* Brazilian consensus recommendation on the use of polymethylmethacrylate filler in facial and corporal aesthetics. **Aesthetic plastic surgery**, v. 42, n. 5, p. 1244-1251, 2018.

VENT, Julia; LEMPERLE, Gottfried. Prevention and treatment of complications after polymethylmethacrylate-microspheres injections. **Facial Plastic Surgery**, v. 30, n. 06, p. 628-634, 2014.

WILSON, Anthony J. *et al.* Current applications of facial volumization with fillers. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 137, n. 5, p. 872e-889e, 2016.