

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

ALBERTO GOLDMAN

COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO USO DE POLIMETILMETACRILATO NA
FACE

Porto Alegre
2022

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

ALBERTO GOLDMAN

**COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO USO DE POLIMETILMETACRILATO NA
FACE**

Tese de Doutorado, originalmente, apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Orientador: Prof. Dr. Daniel Rodrigo Marinowic

Co-orientador: Profa. Dra. Denise Cantarelli Machado

Porto Alegre,

2022

Ficha Catalográfica

G619c Goldman, Alberto

Complicações relacionadas ao uso de polimetilmetacrilato na face / Alberto Goldman. – 2022.

108 p.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Rodrigo Marinowic.

Coorientadora: Profa. Dra. Denise Cantarelli Machado.

1. PMMA. 2. Polimetil Metacrilato. 3. efeitos colaterais. 4. reação a corpo estranho. 5. face. I. Marinowic, Daniel Rodrigo. II. Machado, Denise Cantarelli. III. , . IV. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Clarissa Jesinska Selbach CRB-10/2051

ALBERTO GOLDMAN

**COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO USO DE POLIMETILMETACRILATO NA
FACE**

Tese de Doutorado, originalmente, apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Orientador: Prof. Dr. Daniel Rodrigo Marinowic

Co-orientador: Profa. Dra. Denise Cantarelli Machado

Aprovada em: 21/03/2022

Banca Examinadora:

Prof. Dr. José Miguel Chatkin

Prof. Dr. Henrique Luiz Staub

Prof. Dr. Hugo Cheinquer

Porto Alegre,

2022

Dedicatória

Para a minha esposa Bernardet, pelo amor, apoio e compreensão. Para o meu filho Lorenzo, pelo carinho, afeto e entendimento nos momentos de ausência. Vocês são o motivo maior de minha vida.

Para os meus pais Abusz e Regina (in memoriam), pelo amor, ensinamentos, luta e dedicação na minha formação e caráter. Para minha irmã Sandra pelo convívio e amor.

AGRADECIMENTOS

A meu orientador, Prof. Dr. Daniel Rodrigo Marinowic, por seu apoio, ensinamentos, amizade e constante energia.

Ao Dr. Uwe Wollina, dermatologista de Dresden, Alemanha, por compartilhar seu conhecimento, pelo estímulo e inspiração à contribuição científica.

Ao Dr. Robert H. Godkin cirurgião plástico de Nova Iorque, Estados Unidos, pelo apoio e amizade.

Ao Dr. Milton Paulo de Oliveira, cirurgião plástico, parceiro de desafios, conquistas e dificuldades, irmão de coração, chefe do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital São Lucas da PUCRS.

RESUMO

A busca por procedimentos minimamente invasivos para o rejuvenescimento e remodelação da face tem sido crescente nos últimos anos. O uso do Polimetilmetacrilato (PMMA) representa uma das opções e ganhou muita popularidade. Este polímero é composto por microesferas de diâmetro variável e dispersas em algum veículo como colágeno bovino, polietilenoglicol ou ácido hialurônico, sendo considerado um produto de preenchimento permanente.

Apesar da aparente simplicidade do método de aplicação, as complicações relacionadas a este procedimento, principalmente na face, também têm crescido e são muitas vezes, graves, imprevisíveis quanto a seu aparecimento, momento de surgimento ou região anatômica comprometida. O objetivo deste estudo foi avaliar retrospectivamente o tempo mediano de ocorrência das complicações, regiões mais frequentes de ocorrência, tipo de manifestação e seus tratamentos prévios. Além disso, buscou esclarecer se o número de vezes em que o PMMA foi injetado apresentou relação com tempo de surgimento mais precoce das complicações e determinar se havia diferença quanto ao tempo de ocorrência de complicações segundo o sexo e idade.

Foi realizado estudo retrospectivo descritivo de casos de uma população restrita (observacional) que buscou tratamento em clínica pessoal no período de janeiro de 2000 a junho de 2021. Através de informações obtidas do prontuário eletrônico, foram arrolados 209 indivíduos portadores de complicações já estabelecidas e relacionadas à aplicação prévia de PMMA na face realizada por outros profissionais médicos. As complicações foram classificadas segundo informações obtidas a partir de história e exame clínico, exames de imagem, anatomopatológico e/ou análise fotográfica. As seguintes variáveis foram descritas e analisadas: sexo, idade, quantidade de vezes que foi aplicado o material, tempo de aparecimento da complicação, tipos de complicações e suas localizações, área injetada que mais complicou e procedimentos previamente realizados por outros profissionais visando o tratamento das complicações.

Na descrição de ocorrência dos eventos avaliados ao longo do tempo, a análise estatística se baseou na elaboração de curvas de Kaplan-Meier. A comparação entre os grupos estudados foi realizada através de teste de log-rank. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. A média de idade foi de 44,6 anos com desvio-padrão 12,2 anos,

172 eram mulheres e 37 homens. A idade de maior incidência de casos foi de 35 anos. A análise de dados mostrou um tempo mediano de surgimento de complicações de 71 meses após a injeção inicial de PMMA na face. A complicação mais precoce ocorreu apenas um mês após a aplicação deste produto e a mais tardia 330 meses. As regiões malar (48,8%) e mandibular (47,8%) foram as áreas mais comprometidas, seguidas pela região zigomática (43,5%), mento (27,8%), lábios (27,3%) e sulcos nasogeniano (22%). O nariz (10%), pálpebras (8,6%), glabella (8,6%), área temporal (7,2%), frontal (1,9%) e orelhas (1%) também foram comprometidas com complicações, porém em menor frequência.

A complicação mais frequente foi granuloma presente em 64,6% dos pacientes, seguido pelo edema (57,4%) e inflamação (37,3%). Alterações funcionais, formação de nódulos, neovasos, alterações de pigmentação cutânea, lacrimejamento, infecção, necrose e formação de fístulas também foram encontrados no estudo. O tratamento mais realizado foi a injeção local de corticoide em 53,1% dos pacientes, seguido pela remoção cirúrgica (19,1%). Outros recursos utilizados na tentativa de tratamento das complicações foram a injeção intra-lesional de 5-fluoruracil, uso de ozonioterapia, aspiração do local comprometido, bichectomia, uso de xilitol, alopurinol e remoção com laser intra-lesional. Na população avaliada, não houve relação entre a variável número de vezes em que o PMMA foi injetado e o surgimento precoce de complicações ($p = 0,73$). Não foi encontrada diferença significativa entre homens e mulheres no tempo de ocorrência de complicações ($p = 0,27$). Na comparação entre grupos através do teste de log-rank, o valor de $p < 0,001$ evidenciou diferença estatisticamente significativa, concluindo que pacientes com idade menor de 50 anos apresentaram surgimento de complicações mais precoce que aqueles com idade maior de 50 anos.

Conclui-se que as complicações relacionadas ao uso de PMMA podem ocorrer muito tempo após sua injeção. O estudo demonstrou tempo mediano de 71 meses e com complicações tardias ocorrendo mais de 25 anos após sua aplicação na face. Portanto, o acompanhamento dos pacientes submetidos a este tratamento, orientação sobre riscos, características do material, complicações e manejo adequado são de fundamental importância. Apesar das regiões malar, mandibular e zigomática terem sido as mais comprometidas, todas as áreas da face apresentaram algum tipo de complicação. O diagnóstico preciso, auxiliado muitas vezes por exames de imagem ou histológico, auxilia no diagnóstico diferencial entre nódulos e granulomas, orientando um tratamento mais específico. Quanto ao fato de a quantidade de vezes em que o PMMA foi injetado não ter apresentado relação com o surgimento de complicações, possivelmente o volume total injetado e/ou sua qualidade, ainda que não avaliados, possam

apresentar relação com as complicações. Os resultados podem servir de base de conhecimento, auxiliando numa melhor compreensão das complicações relacionadas ao uso de PMMA na face.

Palavras-chave: PMMA, Polimetil Metacrilato, Polimetilmetacrilato, efeitos adversos, efeitos colaterais, reação a corpo estranho, face.

ABSTRACT

The search for minimally invasive procedures for facial rejuvenation and remodeling has been increasing in recent years. The use of polymethylmethacrylate (PMMA) represents one of the options that has gained a lot of popularity. This polymer is composed of variable-sized PMMA microspheres that are dispersed in some vehicle such as bovine collagen, polyethylene glycol or hyaluronic acid. It is considered a permanent filler product.

Despite the apparent simplicity in the method of application, complications related to this procedure, especially in the face, have increased and are often severe, unpredictable as to the time of onset or anatomical region involved. This study sought to retrospectively assess important points in this population and clarify the median time of occurrence of complications, the most frequent regions of occurrence, the type of clinical manifestation and any previous treatments. In addition, we sought to clarify whether there was a relation between the number of times PMMA was injected and an earlier time of complication onset and to determine whether there was a difference in the occurrence of complications according to sex and age.

A retrospective descriptive study of cases from a restricted (observational) population that sought treatment in the author's private clinic from January 2000 to June 2021 was carried out. Through information obtained from the electronic medical record, 209 individuals with complications related to previous injection of polymethylmethacrylate (PMMA) in the face, performed by other medical professionals, were enrolled. Complications were classified according to information obtained from the history and clinical examination, imaging examination, anatomopathological study and/or photographic analysis. The following variables were described and analyzed: age, sex, number of times PMMA was injected, type of complication and its anatomic location, time of onset of the complication, procedures previously performed by other professionals to treat the complications and the anatomic area most frequently involved in complications.

In describing the occurrence of events evaluated over time, the statistical analysis was based on the development of Kaplan-Meier curves. The comparison between the studied groups was performed using the log-rank test. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. The mean age was 44.6 years with a standard deviation of 12.2 years; 172 were women and 37 were men. The age of highest incidence of cases was 35 years. Data analysis showed a median time to onset of complications of 71 months after the initial injection of

PMMA in the face. The earliest complication occurred just one month after injection of this product and the latest at 330 months. The malar (48.8%) and mandibular (47.8%) regions were the most affected areas, followed by the zygomatic (43.5%) region, mentum (27.8%), lips (27.3%) and nasolabial folds (22.0%). The nose (10%), eyelids (8.6%), glabella (8.6%), temporal area (7.2%), forehead (1.9%) and ears (1.0%) were also involved with complications, but less frequently.

The most frequent complication was granuloma, present in 64.6% of patients, followed by edema (57.4%) and inflammation (37.3%). Functional alterations, formation of nodules, neovessels, alterations in skin pigmentation, tearing, infection, necrosis and fistula formation were also found in the study. The most common treatment was local injection of corticosteroids in 53.1% of patients, followed by surgical removal in 19.1%. Other resources used in an attempt to treat complications were intralesional injection of 5-fluorouracil, use of ozone therapy, aspiration of the compromised site, Bichectomy, use of xylitol, allopurinol and intralesional laser removal. In the population evaluated, there was no relationship between the number of times PMMA was injected and the time of onset of complications ($p = 0.73$). In the comparison between groups using the log-rank test, the value of $p < 0.001$ showed a statistically significant difference. Patients under 50 years of age presented complications earlier than those over 50 years of age.

Complications related to the use of PMMA can occur long time after its injection. The study showed a median time of 71 months and late complications occurring more than 25 years after its application to the face. Therefore, the follow-up of patients undergoing this treatment, guidance on risks, material characteristics, complications and proper management are of fundamental importance. Although the malar, mandibular and zygomatic regions were the most affected, all areas of the face presented some type of complication. Accurate diagnosis, often aided by imaging examination or histological tests, helps in the differential diagnosis between nodules and granulomas, guiding a more specific treatment. The fact that the number of times PMMA was injected was not related to the emergence of complications, possibly the total volume injected and/or its quality, even if not evaluated, may be related to complications. The fact that the number of times PMMA was injected was not related to the early onset of complications, possibly the total volume injected and/or its quality, although not evaluated, may be related to complications. The results can serve as a knowledge base, helping to better understand the complications related to the use of PMMA on the face.

Keywords: PMMA, Polymethyl Methacrylate, Polymethylmethacrylate, adverse effects, side effects, foreign body reaction, face.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.** Histograma representando a distribuição da idade. A média de idade dos pacientes analisados foi de 44,6 anos. A idade de maior incidência de casos de complicações foi de 35 anos.47
- Figura 2.** Ocorrência de eventos mostrando um tempo mediano de aparecimento de complicações após a injeção inicial de PMMA de 71 meses.48
- Figura 3.** Exemplo de complicação de um paciente de 66 anos com granuloma em lábio superior. História de aplicação de PMMA realizada há 23 anos. Surgimento do granuloma 16 anos após a aplicação..... 51
- Figura 4.** Paciente de 53 anos com nódulos inflamatórios em lábio superior e inferior que se manifestaram dois meses após a injeção de PMMA (esquerdo). Aspecto obtido três meses após tratamento com laser subdérmico intra-lesional (direito). 51
- Figura 5.** Limitação funcional do lábio inferior com assimetria e desvio do sorriso em paciente de 34 anos, portadora de PMMA em região mentoniana (esquerdo). Resultado dois meses após tratamento com laser intra-lesional do tipo Nd-YAG (direito) 51
- Figura 6.** Múltiplos granulomas por corpo estranho em dorso nasal que se manifestaram dezoito anos após injeção prévia de PMMA em dorso nasal (esquerda). Resultado após tratamento cirúrgico com laser (direito)...52
- Figura 7.** Região malar comprometida com PMMA. Aplicação subdérmica de laser itralesional..... 52
- Figura 8.** Ultrassom da face em paciente com PMMA mostrando imagem hiperecólica em subcutâneo, evidenciando a presença de granuloma de material amorfo com focos de permeio com reverberação posterior em mini cauda de cometa, atribuível a material preenchedor permanente. Paciente havia sido submetida à injeção de PMMA na face há 5 anos.....53
- Figura 9.** Ressonância Magnética da face. Material com sinal intermediário e intensa impregnação pelo agente magnético, localizado no subcutâneo lateralmente aos ângulos mandibulares e ao músculo pterigóideo esquerdo (material exógeno compatível com PMMA). 54
- Figura 10.** Aspecto macroscópico de granuloma por corpo estranho relacionado ao PMMA removido cirurgicamente da região malar. Histórico de injeção de PMMA há 11 anos em região mandibular, mento, malar, nasal e zigomática.55
-

Figura 11. Exame anatomopatológico de granuloma mostrando partículas esféricas translúcidas birrefringentes, relativamente uniformes de material exógeno compatível com PMMA. As mesmas são circundadas por granulomas de tipo corpo estranho. Infiltrado linfocitário e hialinização (fibrose hialinizada) do tecido conjuntivo. Tecido removido de lábio superior 22 meses após sua injeção com formação de granuloma por corpo estranho.	56
Figura 12. Microscopia evidenciando diferentes tamanhos de micropartículas de PMMA (falta de homogeneidade na dimensão das partículas). Material obtido após remoção cirúrgica de nódulo em região zigomática.....	57
Figura 13. Curva de Kaplan-Meier representando ocorrência dos eventos de complicação por número de aplicações. O teste de log-rank não evidenciou relação entre a quantidade de vezes em que o produto foi injetado e o tempo até a ocorrência de complicações. ($p = 0,73$).....	58
Figura 14. Tempo de ocorrência de complicações segundo o sexo. Não houve diferença no surgimento de complicações quando comparados os sexos. ($p = 0,27$).	59
Figura 15. Tempo de ocorrência de complicações segundo a idade. Grupo com menos de 50 anos apresentou complicações mais precoces que o grupo com mais de 50 anos. ($p < 0,001$)......	60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Incidência de complicações relacionadas à injeção de PMMA	34
Quadro 2. Principais complicações relacionadas à injeção de PMMA.....	35
Quadro 3. Diferenças entre Granulomas e Nódulos.....	65
Quadro 4. Tempo de surgimento de granulomas (meses).....	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição de complicações segundo a área de ocorrência.....	49
Tabela 3. Tipo e frequência de complicações.....	50
Tabela 4. Número de complicações por paciente	53
Tabela 5. Tratamentos mais realizados no manejo das complicações.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU	5-fluorouracil
AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASIA	Síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes
FDA	Food and Drug Administration
PMMA	Polimetilmetacrilato
PP	Produtos de Preenchimento
US	Ultrassom

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO	25
2.1 BUSCA POR PREENCHEDORES	25
2.2 MATERIAIS DE PREENCHIMENTO	25
2.3 POLIMETILMETACRILATO	28
2.3.1 Complicações relacionadas ao PMMA	30
2.4 Métodos diagnósticos relacionados às complicações do uso do PMMA e classificação quanto ao momento de surgimento.....	35
3 QUESTIONAMENTO	38
3.1 QUESTIONAMENTO PRINCIPAL	38
3.2 QUESTIONAMENTOS SECUNDÁRIOS	38
4 HIPÓTESES	39
5 JUSTIFICATIVA	40
6 OBJETIVOS DO ESTUDO	41
6.1 OBJETIVO GERAL	41
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
7 METODOLOGIA	42
7.1 DELINEAMENTO	42
7.2 PARTICIPANTES	42
7.2.1 Critérios de Elegibilidade	42
7.2.1.1 Critérios de inclusão	42
7.2.2.2 Critérios de exclusão	42
7.2.3 Variáveis do estudo	43
7.2.4 Desfechos primários	43
7.2.5 Desfechos Secundários	43
7.3 PROTOCOLO DE EXECUÇÃO E ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
7.3.1 Análise estatística	44
7.3.2 Tamanho amostra	45
7.3.3 Fontes secundárias de dados	45
7.4 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS	45
7.4.1 Riscos da pesquisa	45
7.4.2 Confidencialidade e privacidade	46
7.4.3 Benefícios da pesquisa.....	46
8 RESULTADOS	47
9 DISCUSSÃO	62

10 CONCLUSÕES	83
REFERÊNCIAS	85
ANEXOS	95
ANEXO A – DOCUMENTO UNIFICADO REFERENTE AO PROJETO DE PESQUISA	96
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	98
APÊNDICES	102
APÊNDICE A -ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO EM REVISTA INDEXADA....	103

1 INTRODUÇÃO

É crescente a busca por procedimentos estéticos visando o rejuvenescimento facial (1). Dados estatísticos da American Society for Aesthetic Plastic Surgery (Sociedade Americana de Cirurgia Plástica Estética) mostram que foram gastos mais de 9,3 bilhões de dólares no ano de 2020 em procedimentos estéticos. Entre os tratamentos não cirúrgicos, superada apenas pela aplicação de toxina botulínica, a aplicação de produtos de preenchimento (PP) foi o segundo mais realizado no mundo, totalizando mais de 1,3 milhões de procedimentos (2). Em seu levantamento estatístico de 2020, a International Society of Aesthetic Plastic Surgery (Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética) revelou ser a aplicação de PP o segundo procedimento estético mais realizado no mundo com aumento de 15,7% em relação ao ano anterior e também no Brasil, onde representou 37,2% de todos os tratamentos não cirúrgicos (3). Neste contexto, os denominados procedimentos minimamente invasivos utilizando PP são cada vez mais frequentes (4). Estes recursos são geralmente mais simples e rápidos quando comparados aos tratamentos cirúrgicos visando o rejuvenescimento facial, interferem pouco na rotina e atividades diárias do paciente e apresentam rápida recuperação. A utilização dos recursos minimamente invasivos, quando bem indicados e realizados seguindo técnicas consagradas, costuma oferecer resultados efetivos, seguros e naturais (5).

Os PP representam um dos principais recursos dos tratamentos estéticos minimamente invasivos na face. Podem ser classificados segundo o modo obtenção como autólogos, biológicos ou sintéticos. Os recursos autólogos são obtidos a partir dos próprios tecidos do paciente como a gordura, pele, osso, cartilagem, entre outros. Os biológicos são representados principalmente pela matriz acelular de partes moles, ácido hialurônico e colágeno. Já os sintéticos ou aloplásticos são aqueles obtidos a partir de material inorgânico ou sintético. Outro critério utilizado na classificação se baseia com o perfil de risco, nível de experiência necessária para injeção, ou profundidade de injeção. De modo geral, levando-se em consideração a longevidade dos efeitos, os PP podem ser considerados temporários quando o efeito permanece até 6 meses após aplicação inicial, de longa duração quando se mantem entre 6 meses a 2 anos, semipermanentes com duração de 2 a 5 anos após a injeção e permanente com resultados mantidos após um período de 5 anos. (6).

Sob o aspecto clínico, o critério mais utilizado classifica os materiais de preenchimento ou PP como temporários, semipermanentes e permanentes. Os temporários têm duração curta

e limitada no organismo. Os semipermanentes apresentam duração de pelo menos dezoito meses, enquanto que os permanentes são definitivos. Exemplo desta última categoria é o Polimetilmetacrilato (PMMA) (7). Mundada e cols classificam os PP baseado em sua biodegradação. Consideram os de reabsorção rápida quando este fenômeno se dá com menos de 12 meses após sua colocação e de reabsorção lenta quando ocorre até 24 meses. Não havendo reabsorção eles são classificados como permanentes. Exemplos desta última categoria são o silicone e o PMMA. (8). Os PP, também denominados materiais de preenchimento ou preenchedores, podem, ainda, ser classificados segundo sua composição como à base de colágeno, ácido hialurônico, ácido polilático, poliacrilamida, hidroxiapatita de cálcio ou polimetilmetacrilato.

Os PP para uso na face são de fácil acesso no meio médico, rápida aplicação e com resultados quase imediatos. Estão indicados principalmente na melhora do contorno facial como no contorno mandibular, atenuação de sulcos ao redor da boca, aumento de partes moles como lábios ou lóbulos de orelhas. São também utilizados como preenchedores de áreas deprimidas como pálpebras inferiores, além de aumento de regiões anatômicas específicas e de pouca projeção na face como o mento, região malar, temporal, ângulo mandibular ou nariz.

Uma das características dos produtos temporários de preenchimento é seu efeito limitado no tempo e sua necessidade de repetição periódica caso se busque um efeito repetido ou mais duradouro (9). Estes produtos temporários, principalmente à base de ácido hialurônico têm sido os mais utilizados no tratamento da face, seja com finalidades estéticas ou reparadoras. A opção por recursos temporários baseia-se no fato da aparente facilidade de aplicação, bons resultados e segurança. Outro aspecto positivo na opção por recursos temporários de preenchimento é a possibilidade de remoção parcial ou reversão do efeito utilizando-se, no caso de ácido hialurônico, a injeção local da enzima hialuronidase (10). O alto custo e a curta duração, entretanto, representam fator limitante a seu uso continuado.

Neste contexto, a utilização de PP na face foi ganhando espaço. Seu uso, principalmente no Brasil, inicialmente restrito principalmente a dermatologistas e cirurgias plásticas, ganhou uma ampla gama de profissionais médicos não especialistas que incorporaram este recurso em seu portfólio de tratamentos. Mais recentemente, profissionais não médicos e até leigos passaram a utilizar os PP. O aumento da população submetida à aplicação de PP aliado à sua aplicação sem o conhecimento e experiência necessárias se refletiu num maior número absoluto de complicações a eles relacionados (11) (12) (13).

Apesar de utilizado há muitos anos em outras áreas da medicina e com outras indicações que não no rejuvenescimento facial, o PMMA mostrou-se, inicialmente, um recurso seguro, de fácil obtenção, barato e de relativa facilidade de injeção, além de resultado permanente. O primeiro relato sobre o uso do PMMA utilizado como um implante biocompatível em tecidos moles ocorreu na Alemanha e representou o precursor do uso deste material como PP. O estudo mostrou a formação de uma delicada cápsula fibrosa até 7 meses após sua aplicação em ratos, evidenciando pouca reação inflamatória e raras reações de granuloma por corpo estranho. A não ocorrência de degradação biológica ou neoplasias levou os autores a sugerirem seu uso seguro em tecido subcutâneo e rugas em humanos (14). Análise em mais de 600 pacientes submetidos à aplicação de PMMA e acompanhados por um período de até 5 anos relatou poucas reações ao produto. Os autores descreveram baixa incidência de eritema prolongado sem evidência de formação de granulomas. O rápido encapsulamento das microesferas de PMMA com diâmetro entre 30-40 μ m, sua superfície lisa, homogeneidade na dimensão das partículas e pureza dificultariam deslocamento ou fagocitose do material, permitindo uma implantação subdérmica segura. Os autores relataram alto índice de satisfação e poucas complicações, sugerindo seu uso seguro desde que obedecidos critérios técnicos de aplicação (15).

Diferentes marcas comerciais utilizando este polímero como base, associados algumas vezes a outras substâncias, foram colocadas no mercado médico. PP à base de PMMA foram e em alguns casos continuam sendo utilizados em vários países como o Brasil, Colômbia, Argentina, Venezuela e Estados Unidos. Diferentemente conforme demonstrado nos estudos iniciais, mesmo aquelas marcas que possuíam, teoricamente, maior homogeneidade no tamanho das partículas do produto e, supostamente, maior qualidade e segurança, podem apresentar a curto, médio ou longo prazo, complicações (16).

O PMMA é um polímero sintético. Pode ser considerado um biomaterial. Entende-se por biomaterial uma substância que, através de combinação de propriedades mecânicas, físicas, químicas e também biológicas, induz a ações específicas quando injetada nos tecidos orgânicos. Os biomateriais podem ser utilizados na confecção de dispositivos para substituir uma parte ou função do corpo de forma segura, econômica e fisiologicamente aceitável (17). Exemplos de biomateriais sintéticos, portanto artificiais, são a cerâmica, silicone e metais. O PMMA é considerado um material de preenchimento definitivo, permanente. Este polímero é constituído por pequenas esferas de polimetilmetacrilato suspensas em veículos. Os principais veículos associados a seu componente básico são o ácido hialurônico, ácido ascórbico, colágeno bovino,

polietilenoglicol e carboxigluconatoidrolático de magnésio. Estas substâncias são absorvidas e eliminadas com o tempo, restando apenas as esferas permanentes.

Na face, o PMMA é injetado através de pequenas agulhas ou microcânulas de ponta romba, portanto menos traumática. O plano de aplicação pode ser superficial ou profundo, incluindo desde a subderme, tecido subcutâneo, gordura, intramuscular, submuscular, justa cartilaginosa ou justa-ósseo. O tratamento pode ser realizado com anestesia local, tópica ou mesmo sem uso de anestésico. Eritema e edema são efeitos comuns após a injeção deste produto e, na maioria dos casos, costumam desaparecer em algumas horas ou poucos dias. O efeito desejado, dependendo da indicação, é praticamente imediato. Este biomaterial ocupa espaço nos tecidos, projetando, mobilizando, aumentando ou modelando o contorno facial, sulcos e unidades anatômicas específicas da face como lábios, mandíbula, nariz ou mento. Atenuação de rugas, deformidades e cicatrizes de acne ou traumáticas também estão entre as indicações de tratamento com PMMA, assim como algumas síndromes que se caracterizam por atrofia de partes moles ou óssea da face como AIDS ou Síndrome de Romberg (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24). A avaliação criteriosa e continuada da qualidade e composição das diferentes apresentações de PMMA é sem dúvida de difícil avaliação e controle por parte dos órgãos de fiscalização na área da saúde. Alguns autores preconizam a homogeneidade e constância do tamanho das partículas de PMMA como um dos fatores importantes na qualidade do produto e seu uso seguro. Estas características limitariam o processo de fagocitose, levando a um menor índice de complicações (25).

Como em todo tratamento médico resultados indesejados, intercorrências e complicações estão relacionados a diferentes fatores. Os principais são a experiência e qualificação do profissional, tipo de produto utilizado, técnica realizada e resposta individual de cada indivíduo. Mesmo em mãos experientes e com produtos de boa qualidade injetados na face de indivíduos saudáveis, complicações graves como cegueira e necroses extensas podem ocorrer e têm sido descritas na literatura médica (26) (27) (11)(28) (29). Estas complicações podem afetar não somente o aspecto estético e funcional da face como também impactar na esfera emocional do paciente, podendo levar a graves repercussões psíquicas como depressão, diminuição da autoestima e do relacionamento interpessoal.

Os PP estão entre os principais tratamentos não cirúrgicos, denominados minimamente invasivos, para o rejuvenescimento da face, sendo o segundo recurso mais utilizado após a

aplicação de toxina botulínica(3) . Esta tendência por recursos de resultado rápido, seguro, pouco traumático e efetivo fez com que o uso dos PP fosse cada vez mais utilizado. (30).

A relativa facilidade de acesso e aplicação dos biomateriais na face, incluindo o PMMA, contrasta com a dificuldade diagnóstica precisa e também do tratamento destas complicações. O diagnóstico das complicações relacionadas a este biomaterial é normalmente clínico, obtido através da história e exame físico. Exames como a ultrassonografia, ressonância magnética e tomografia computadorizada podem auxiliar na identificação da presença de PMMA, existência de mais de um produto associado como ácido hialurônico, sua localização e comprometimento das estruturas anatômicas.

Exames de imagem são capazes de evidenciar, ainda que de maneira não completamente conclusiva em determinadas situações, a presença de abscessos, quantidade de material injetado, migração do PP, formação de granulomas por corpo estranho e cicatrizes. (8). Algumas vezes, a avaliação através de mais de um tipo de exame imagem, como o ultrassom de alta-frequência associado à ressonância magnética ou cintilografia, é capaz de auxiliar no diagnóstico diferencial entre infecção, fibrose, inflamação granulomatosa e migração (31). Além disso, informações fornecidas por exames simples como um raio x convencional, avaliadas conjuntamente com achados de tomografia computadorizada e ressonância magnética, podem auxiliar na distinção entre diferentes tipos de PP. A identificação provável do tipo de PP utilizado é um dado muitas vezes desconhecido pelo paciente, dificultando seu tratamento (32).

As regiões mais acometidas pelos efeitos colaterais ou mesmo pelo exagero na quantidade de produto injetado são a malar, zigomática, ângulo e contorno mandibular, lábios, queixo, nariz, pálpebras, região temporal, orelhas e até as regiões frontal e glabellar. Os principais problemas encontrados costumam ser a deformidade estética com desarmonia no contorno facial e comprometimento na proporção das diferentes unidades anatômicas que compõe a face. Quantidade excessiva de produto injetado ou não observação de planos anatômicos, portanto técnica inadequada de uso, podem estar relacionadas a resultados indesejados como deformidades e nódulos. As principais complicações na face são representadas por formação de granulomas por corpo estranho, nódulos, reação inflamatória, infecção, pigmentação, neovascularização, limitação funcional ou deformidade de estruturas como boca ou pálpebras, lacrimejamento, fístulas, cegueira e necrose, entre outras. A injeção acidental intravascular ou mesmo a compressão extrínseca dos vasos estão relacionadas ao

comprometimento vascular com implicações muitas vezes catastróficas, podendo levar a comprometimento da vitalidade tecidual, necrose ou danos visuais irreversíveis como a cegueira. (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47)(48)(49). O surgimento de hipercalcemia, granulomas, alterações clínicas e imunológicas associadas a injeção de PMMA têm sido descritas (50) (51)(52)(53).

O momento de surgimento das complicações pode ser imediato, a curto, médio ou longo prazo. Sua ocorrência, tipo de manifestação, região anatômica e momento do surgimento das mesmas continuam sendo pouco conhecidos, imprevisíveis e pouco relatados na literatura. Não raros são os casos de pacientes que apresentam complicações muitos anos após a injeção inicial. O tipo de complicação, local, histórico do paciente e intensidade da mesma representam alguns dos fatores que determinarão a terapia ou conjunto de terapias mais adequadas a cada caso.

Os principais tratamentos propostos para as complicações relacionadas à injeção de PMMA na face são a aplicação de diversos tipos de medicamentos e a abordagem cirúrgica. A injeção de corticosteroide intra-lesional é o recurso mais utilizado. Seus efeitos costumam ser limitados e pouco duradouros, ainda que algumas vezes efetivos. Além disso, sua aplicação em dose, tempo ou frequência inadequados pode levar à atrofia do tecido celular subcutâneo, neovascularização superficial ou até ao surgimento de Síndrome de Cushing. A associação da aplicação de corticoide com outras drogas como o 5-5-fluorouracil ou xilitol também tem sido preconizada. Terapia com injeções de ozônio, acupuntura e medicações orais ou intramusculares como anti-inflamatórios, alopurinol, antibióticos e corticoides orais também têm sido prescritos no manejo das complicações. Os tratamentos cirúrgicos mais utilizados são a excisão direta por via cutânea ou intra-oral, acesso através de técnica clássica de ritidoplastia com cicatrizes relativamente extensas e aspiração através de técnica similar à lipoaspiração. (54). Mais recentemente, o uso do laser intralesional mostrou-se mais uma opção técnica no manejo das complicações relacionadas à injeção de PMMA na face (55) (56) (57) (58) (59).

Apesar das diferentes técnicas e alternativas medicamentosas, não há um tratamento único, universal e ideal que possa ser aplicado a todos os casos de complicações. A multiplicidade de causas potencialmente relacionadas às complicações, fatores individuais e o pouco conhecimento epidemiológico destas representam um desafio à abordagem terapêutica. A relação entre o surgimento de granulomas e a presença de biofilme tem sido relatada na literatura (60). Sempre que possível, a abordagem terapêutica não deve ensejar riscos ou danos

maiores que a própria presença do produto na face e suas manifestações indesejadas. As características, riscos, limitações, custos, necessidade de repetição e eventuais efeitos colaterais do tratamento proposto devem ser exaustivamente discutidos, esclarecidos e acordados com os pacientes. Alguns casos podem não ser passíveis de indicação de tratamento, seja por comprometimento clínico do paciente, impossibilidade técnica em função da área anatômica comprometida ou ainda pela gravidade dos sintomas. Frente a complicações, fatores intrínsecos do paciente e aspectos imunológicos incluindo testagem para biomarcadores e anticorpos devem ser sempre avaliados e, se possível, também abordados no tratamento, sempre que possível em equipe multidisciplinar. A carência de previsibilidade de complicações é um fator altamente limitador para o esclarecimento, decisão e aceitação do tratamento.

Dentro deste contexto, representado pelo aumento da incidência de complicações e sua gravidade, o estudo e conhecimento dos problemas relacionados aos PP mostram-se de fundamental importância. As complicações relacionadas à injeção do PMMA na face não existiam há poucas décadas atrás. Surgiram a partir do momento em que este biomaterial passou a ser injetado pelo médico. Questões importantes e pouco estudadas precisam ser melhor compreendidas e, principalmente, prevenidas quando possível. O conhecimento epidemiológico desta nova entidade traz consigo dúvidas como áreas anatômicas que mais complicam, quando complicam, fatores associados, porque levam a problemas, como abordá-los e identificá-los e, se possível, como evitá-los.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 BUSCA POR PREENCHEDORES

Há muito tempo o ser humano busca a substituição de tecidos orgânicos por outros tipos de materiais. Em que pese a evolução constante do conhecimento dos diversos tipos de PP, ainda não se encontrou um material que seja completamente compatível com o ser humano e muito menos isento de riscos e complicações. Ouro, marfim, ligas, cerâmicas, elastômeros, carbono e produtos químicos representam alguns exemplos da busca por materiais visando a substituição por tecidos. Alguns deles, ainda que de modo restrito, permanecem em uso (61). Apesar do fato de que a substituição de um tecido orgânico deva ser realizada idealmente por tecido autólogo, com o avanço da terapia imunossupressora, transplantes homólogos, principalmente em tratamentos de queimaduras graves, têm sido utilizados.

Na face, a inclusão de PP está indicada na atenuação de assimetrias e deformidades, aumento de partes moles, correção de traumas e algumas síndromes. Entretanto, o uso mais frequente destes materiais tem como foco fundamentalmente a melhora e harmonia estética facial, aumentando partes moles, delineando lábios, melhorando contornos, atenuando sulcos ou rugas. O conhecimento, previsibilidade e manejo de eventuais efeitos indesejados deve ser de conhecimento do médico injetor. Até o presente momento não existe um material de preenchimento completamente inerte e que possua todas características ideais esperadas para um biomaterial. A inclusão de qualquer biomaterial traz consigo uma resposta orgânica representada por uma reação de características e intensidade variáveis, podendo levar à formação de um granuloma por corpo estranho.

2.2 MATERIAIS DE PREENCHIMENTO

Na história recente dos recursos de preenchimento, a parafina foi primeiro material injetável a ser utilizado. O precursor desta opção foi o químico alemão Baron Karl Ludwig von Reichenbach a partir da destilação seca de alcatrão de madeira. O nome parafina, por ele definido, remete ao latim, *parum* (mal) e *affinis* (afinidade). Ele acreditava que a parafina

pudesse substituir a cera de abelha nas velas e ser usada como lubrificante. Nos anos seguintes, a comunidade médica encontrou vários usos para este novo material.

No ano de 1875, a vaselina passou a ser fabricada através da combinação de parafina sólida e líquida ou mesmo mesclada com azeite de oliva. O ponto de fusão em torno de 40°C a partir do aquecimento, facilitou seu uso clínico, sendo injetada em forma líquida mesmo em pacientes febris, solidificando-se rapidamente. Sugeriu-se, então, o uso deste material em pequenas quantidades e de modo estéril. Em 1899 o médico austríaco Robert Gersuny relatou pela primeira vez o uso de parafina líquida com finalidade cosmética. O material foi injetado para criar uma prótese testicular em um paciente com epididimite tuberculosa que havia sido submetido à orquiectomia. O uso da parafina foi, porém, descontinuado em virtude de complicações como migração, embolização e formação de granuloma.

Segundo Goldwin, a aceitação da parafina no meio médico foi bastante positiva e este material passou a ser utilizado como recurso preferencial para aumento nasal (62). Glicenstein traça em seu artigo um panorama sobre o uso da parafina e da vaselina para finalidades estéticas, relatando como os resultados considerados milagrosos evoluíram rapidamente para grandes catástrofes no meio médico (63). O caso fatal de uma paciente de 39 anos submetida à aplicação de parafina em 1901 para o tratamento de incontinência urinária e que desenvolveu embolia pulmonar e cerebral alertou a comunidade médica para potenciais riscos e complicações. Casos de inflamação, infecção, embolia e placas amareladas nos locais de injeção foram documentados, alertando-se para a possibilidade de sérias complicações. O termo “parafinoma” passou a ser utilizado para definir granulomas por reação de corpo estranho produzidos pela injeção da parafina (64).

Um dos casos clássicos de complicações relacionadas à injeção de parafina ocorreu com a Duquesa de Marlborough, uma bela mulher que foi submetida à aplicação deste material na tentativa de correção de desvio nasal. O produto, entretanto, migrou para outras áreas da face, principalmente região mentoniana, produzindo inúmeros granulomas. A mulher acabou desenvolvendo graves deformidades. Em função de seu aspecto bizarro a Duquesa de Marlborough proibiu a presença de espelhos em sua casa. Acabou morrendo reclusa por outras causas em 1977.

Sabe-se que a parafina injetada produz uma fase inicial de reação inflamatória seguida por uma fase latente que pode perdurar durante anos (65). Com o passar do tempo pode haver calcificação do tecido gorduroso e produção de esclerose hialina. Nesta fase é comum o

aparecimento de nódulos cutâneos amarelados que podem infeccionar ou mesmo levar à formação de fístulas. A parafina pode migrar através dos planos anatômicas e comprometendo tecidos vizinhos e à distância.

Mais tarde, o silicone líquido como material de preenchimento teve também seu auge. Seu uso foi largamente difundido em vários países. Por se tratar de uma substância inerte, transparente, de fácil aplicação e oleosa, mostrou-se, a princípio, um recurso efetivo e seguro. Seu uso foi bastante preconizado principalmente nos Estados Unidos onde, em 1965, uma formulação industrial purificada foi lançada (MDX4-4011, Dow Corning). Este polímero de dimetilsiloxano foi utilizado no Japão para o aumento mamário (66). Porém, à semelhança do que ocorreu com a parafina, complicações não tardaram a surgir, representadas principalmente por migração, fístulas e mortes. Muitas pacientes tiveram de ser submetidas à mastectomias em função das complicações decorrentes da injeção de silicone nas mamas. O termo “siliconoma” passou a designar os granulomas em tecidos moles produzidos pela injeção de silicone (67). Estas reações inflamatórias e desfigurantes se manifestavam, não raras vezes, várias décadas após a injeção. Apesar de não ter tido o aval definitivo do FDA americano, o silicone líquido foi utilizado também na face, visando atenuar sulcos e rugas. Em 1979 este órgão e a Associação Médica Americana acabaram por condenar o uso do silicone líquido injetável. Entretanto, em alguns países o uso deste material continua permitido em determinadas indicações ou mesmo sendo injetado de maneira ilegal. Outros produtos de uso não tão frequente foram o óleo vegetal, mineral, a lanolina e até cera de abelha. Todos estes materiais foram abandonados pelos altos índices de complicações que apresentavam.

Em 1981, o colágeno bovino teve seu uso aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos para o tratamento de rugas. Este material orgânico, produzido a partir do gado, necessitava teste cutâneo em função de possível reação alérgica. Diferentes formulações de colágeno bovino estiveram presentes no meio médico. A partir daí, outros produtos, sejam temporários, semipermanentes e alguns poucos permanentes, tiveram seu uso aprovado pelos órgãos de regulação sanitária em seus respectivos países. No Brasil, em 2009, a Agência Nacional de Segurança Sanitária (ANVISA) autoriza o uso de PMMA em pacientes soropositivos que apresentem atrofia de partes moles da face (68).

A busca de um material de preenchimento ideal, seguro e biocompatível para reposição de volumes tem sido uma constante. Em 1953 Clarke relatou as características ideais de um material de inclusão. As principais seriam as de não sofrer alterações físicas determinadas pelos

tecidos e líquidos orgânicos, não produzir inflamação nem reação de corpo estranho, não ser carcinogênico nem alergênico, ser resistente a traumas mecânicos, ser fabricado de modo adequado e de fácil esterilização (69). Além dessas características Murray e cols acrescentam outras características não menos importantes a um ideal PP com não ser infeccioso, ser fisiológico, possuir de baixo potencial para uso abusivo, apresentar benefício a longo prazo, não migrar, apresentar sensação natural ao tato, oferecer resultados reprodutíveis, custo razoável, fácil de usar, aprovado pelos órgãos competentes, removível se necessário e de duração razoável. Concluem que estas características não são encontradas em sua totalidade em nenhum material de preenchimento (70).

2.3 POLIMETILMETACRILATO

O Polimetilmetacrilato foi inicialmente sintetizado pelo químico alemão Otto Röhn. Patenteado com o nome de Plexiglas em 1928, este polímero ainda hoje é muito utilizado na indústria aeronáutica, automobilística e também marítima. PMMA é um polímero sintético composto por microesferas. Estas pequenas esferas estão suspensas em veículos como o ácido hialurônico, polietilenoglicol ou colágeno bovino. Após injetado, o veículo é absorvido, restando apenas o polímero encapsulado pelo tecido orgânico. PMMA tem sido utilizado em várias indicações médicas há muitas décadas como cimento ósseo, lentes oculares, na odontologia, articulações artificiais, implantes de esôfago e marca-passos. A busca por PP que oferecessem resultados seguros, efetivos e com poucas complicações motivou o uso do PMMA como recurso estético na face. Lemperle et al descreveram seu uso para finalidades estéticas (71). Após algumas modificações visando diminuir a incidência de nódulos e potencial antigênico, o material recebeu o nome comercial de Artecoll.

Diversas apresentações foram oferecidas ao uso médico. Parte delas foi aprovada apenas em determinados países. Outras tiveram seu uso cancelado pelos órgãos de regulação médico-sanitária. Algumas destas formulações são Arteplast [SunevaMedical, San Diego, CA], Rhegecoll [Switzerland], Artecoll [Artes Medical Inc., SanDiego, CA], Artefill [Suneva Medical], Metacrill [Nutricell, Rio de Janeiro, Brazil], DermaLive [Dermatech, França], DermaDeep [Dermatech, França], Metrex [Dermabiol Institute of Kuhra Vital GmbH, Suíça], entre outras.

Artecoll e Artefill foram as marcas mais usadas, principalmente na América do Norte. Artecoll foi aprovado no Canadá em 1988 e nos Estados Unidos em 2003 onde foi registrado sob o nome de Artefill. Artecoll consistia em 25% de microesferas de PMMA suspensas em solução de colágeno bovino a 3,5%, contendo lidocaína em sua composição. Superfície homogênea e suave seriam características das microesferas que possuíam um diâmetro entre 30 e 40 μm . Esta formulação estrutural se mostrou prática para a injeção do produto com uma agulha hipodérmica de 26 G de diâmetro. Acreditava-se que o encapsulamento produzido pelo tecido conjuntivo impediria, em tese, a fagocitose das microesferas, seu deslocamento ou migração. Após sua injeção e ao longo de algumas semanas, o colágeno bovino ou outro veículo utilizado, é lentamente absorvido, permanecendo no local apenas o produto base, PMMA. O encapsulamento das partículas ocorre através da ação de fibroblastos, resultando em um estroma fibroso fixo.

O material rapidamente ganhou popularidade em seu uso como PP na face. Detalhes como a profundidade e volume de injeção, características de sua viscosidade, cuidados e conduta frente à injeção muito superficial foram amplamente preconizados na tentativa de um resultado seguro, efetivo e com poucas complicações. Outros cuidados a serem observados seriam a não injeção intramuscular, evitando-se assim o surgimento de nódulos, utilização de técnica de tunelização, facilitando o depósito preciso do material e evitar injeção exagerada do material. Na Europa, Artecoll passou a ser comercializado como Artesense (Artes Medical, San Diego, CA).

No Brasil o PMMA indicado para finalidade de preenchimento é ou foi comercializado com as marcas comerciais Metacril (Nutricel, Brasil), Newplastic, Linnea safe (Leblon Produtos Químicos e Farmacêuticos, Brasil), entre outros. Atualmente, tem seu uso autorizado pela ANVISA. Em função de relatos crescentes de complicações por parte da mídia, muitas delas graves, esta agência emitiu no ano de 2018 nota técnica esclarecendo que o PMMA é, na forma de gel, indicado para o preenchimento cutâneo de pequenas áreas do corpo. Ressalta que o mesmo deve ser aplicado por profissional médico habilitado na correção de lipodistrofia em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida e também na correção volumétrica facial e corporal. Não esclarece, entretanto, o que viria a ser um profissional habilitado nem a especialidade do mesmo segundo. Tampouco é clara quando a detalhes mais específicos de doses e indicações técnicas. A nota esclarece, ainda, que as concentrações do produto são de 5% para injeção em derme profunda, 10% ou 15% para aplicação em tecido celular subcutâneo e 30% a ser injetado a nível intramuscular, justa periosteal ou pericondrial. Não há, entretanto,

especificação objetiva sobre a quantidade a ser utilizada, citando apenas que deva ser aquela estritamente necessária para correção de defeitos tegumentares ou da pele. Este volume depende da avaliação médica. Exemplifica que em casos de atrofia relacionada com AIDS o volume injetado na face deva ser de 4ml a 12ml para cada hemiface, enquanto que para uma atrofia da panturrilha em sequelas de poliomielite, este volume pode ser de aproximadamente 120ml. Sugere aplicação em um único momento ou com intervalo de 45 dias entre as aplicações. A nota técnica finaliza observando que cabe ao profissional médico avaliar a aplicação de acordo com a correção a ser realizada e às orientações técnicas de uso do produto. O PMMA é classificado como um produto de uso em saúde da classe IV, de máximo risco (72).

2.3.1 Complicações relacionadas ao PMMA

A maior parte de relatos de complicações relacionadas aos PP são baseadas em estudos retrospectivos, relatos ou série de casos. Isto leva a estimativas muito variáveis das complicações. Formação de granulomas é uma das mais relatadas na literatura médica. Em período inicial de seu uso com finalidades estéticas, Lemperle e cols publicaram em 1998 avaliação de 515 questionários de pacientes submetidos à injeção de PMMA. As reações precoces mais relatadas foram edema, rubor e prurido. As tardias foram eritema no local da aplicação, irregularidades, transparência com visualização do material e migração do mesmo. Eritema persistente foi observado em 6,1% dos casos, índice que diminuiu com posterior publicação do mesmo autor. Houve um caso de alergia. A taxa geral de complicações foi de 3% na população avaliada (71). Estudos subsequentes do mesmo autor e colegas mostraram diferentes índices de complicações relacionadas a este produto. Em casuística pessoal publicada em 2003, mostrando sua experiência em mais de 3.000 pacientes, Lemperle e cols relataram ser a incidência de formação de granulomas menor que 0,01%. Estas alterações costumaram surgir, na experiência dos autores, entre seis meses e dois anos após a injeção. Referiram apenas dois casos de reação alérgica e citaram um caso grave de choque anafilático em um paciente italiano submetido à oito aplicações deste produto, sem esclarecer maiores detalhes sobre este evento. (23) (73).

Publicação de Pollack mostrou incidência de reações alérgicas em 0,78% dos casos e de granulomas tardios em 0,01%. Comparou este baixo índice com o uso de colágeno injetável, também utilizado para finalidades estéticas que apresentava na época um índice de reações

alérgica em torno de 3%. Salientou o fato do material não ser carcinogénico, baseando-se em experiência pessoal e de estudos prévios, além da importância da qualidade deste PP com relação aos efeitos indesejados, mais frequentes com as formulações iniciais. Segundo o autor estes materiais iniciais apresentavam partículas mais heterogêneas, contendo maior quantidade de monômeros de PMMA, esferas de vários tamanhos e também algumas impurezas. Referiu a ocorrência de granulomas como a única complicação significativa, com incidência aproximada de 1 para cada 1000 pacientes. Relatou que o uso de PP de preenchimento referidos com “contrabandeados”, estavam provavelmente relacionados com maior ocorrência de granulomas, evento muito pouco frequente a partir da obtenção e produção de PMMA de qualidade superior. Concluiu seu estudo imputando a maior parte das complicações relacionadas a este PP a erros técnicos, principalmente em sua implantação muito superficial. (74).

Surgimento de granulomas seis anos após aplicação de PMMA em região frontal foi relatado por Reisberger e cols. O paciente foi tratado com doses diárias de 600mg de alopurinol. Quatro semanas de uso deste inibidor enzimático levou a melhora considerável do quadro (75). Kim e cols descrevem um caso de paciente submetida ao tratamento de rugas em região cervical com o surgimento de granulomas quatro anos após a injeção do PMMA. Obtiveram involução quase total dos granulomas após três aplicações de triancinolona com intervalo de duas semanas (48).

Bagal e cols, em revisão retrospectiva visando avaliar a satisfação e resultados clínicos em 40 pacientes submetidos à aumento de tecidos moles com PMMA observaram, baseados em entrevista anônima com estes indivíduos, cinco casos de problemas persistentes após a aplicação do material. Estas complicações foram representadas pela palpação do produto nos lábios, aumento da sensibilidade desta região e nódulos (7). Bachmann e cols, em acompanhamento de 139 pacientes submetidos à aplicação de PP por médicos da Alemanha, especificamente na região da glabella, incluindo PMMA, evidenciaram complicações em 40 destes. Destes, dezenove apresentaram complicações na área da glabella por aplicação prévia de produtos à base de metacrilatos (hidroxietilmetacrilato e etilmetacrilato). Os principais achados nesta região anatômica foram a formação de nódulos, áreas endurecidas, eritema, inflamação, edema, dor, prurido, abscesso e ulceração (76).

Em estudo retrospectivo avaliando 153 pacientes tratados com PMMA e seguidos por um período de oito anos Solomon e cols não observaram reações alérgicas. As complicações mais frequentes ocorreram em pacientes submetidos a aumento de lábios representadas por

hematomas e palpação do produto. Não houve relato de granulomas neste grupo estudado. evidenciado, uma vez mais, a falta de dados uniformes e mais robustos sobre as complicações relacionadas ao uso do PMMA na face (77).

Em estudo retrospectivo de cinco anos, Park e cols relatam formação de nódulos, inflamação, reações alérgicas e descoloração decorrentes da aplicação de PMMA em treze pacientes. Os locais mais afetados foram os lábios (46%), região periocular, sulcos nasolabiais, região frontal e malar (33). Cohen e cols acompanharam a evolução de 871 pacientes que receberam tratamento com PMMA, encontrando uma incidência de formação de granulomas em 1,7% destes. O tempo médio de surgimento dos granulomas foi de 31 meses. A maioria dos granulomas respondeu bem ao tratamento clínico que incluiu injeção intra-lesional de triancinolona associada em alguns casos com 5-FU, antibiótico oral e inibidor tópico de cálcio (pimecrolimus 1% e tacrolimus 0.03%,). Os autor relataram alto grau de satisfação por parte dos pacientes e concluíram ser este material muito favorável na relação risco/benefício. (78).

Lam, em capítulo de livro, abordou os princípios básicos de segurança e técnica no preenchimento da região orbital. Chamou a importância para a utilização de cânulas no preenchimento facial utilizando ácido hialurônico e também PMMA. Referiu ausência de complicações com o uso comedido deste último material no preenchimento do “*tear trough deformity*”, deformidade conhecida como canal da lágrima ou goteira lacrimal. O material foi injetado na borda orbital inferior com segurança através do uso de microcânulas. (79).

Em estudo retrospectivo de prontuários de pacientes atendidos em um período de dois anos, Limongi e cols relatam que complicações relacionadas à aplicação da PMMA na região periorbital são escassas. Descreve onze casos de complicações nesta região anatômica que ocorreram de 2 a 24 meses após a aplicação. Todos estes pacientes apresentaram edema, eritema e irregularidades. Nódulos foram observados em sete casos (64%), quatro (36%) tiveram alterações xantomatosas de coloração. Dois pacientes apresentaram alterações representadas pelo mal posicionamento das pálpebras. Análise histopatológica revelou inflamação por células gigantes (27).

Loda e cols descreveram em seu estudo que a formação de granulomas por reações de corpo estranho pode estar relacionada a qualquer material de preenchimento, seja ele temporário ou permanente, sendo impossível prever seu aparecimento, independentemente da técnica de aplicação utilizada. Relataram o caso de um paciente com múltiplos granulomas na

face após aplicação de PMMA resistente a tratamentos conservadores e com forte impacto emocional em função das deformidades (80).

Através de questionário conduzido por Blanco Souza e cols e respondido por um grupo de médicos injetores frequentes de PMMA foram analisados 87.371 pacientes, relatando, entre outros fatores aspectos, as complicações. Apesar do estudo não mencionar como foram diagnosticadas as complicações, a partir da análise destes dados foi elaborado um consenso brasileiro com recomendações para o uso estético do PMMA como PP na face e corpo. Em 85% dos casos analisados o produto foi aplicado a face e o restante no corpo. O índice de complicações, levando-se em consideração todos os casos, foi de menos de 0,823%. Apesar de não haver relato de que modo foram realizados a avaliação e diagnóstico das complicações, o estudo de consenso encontrou incidência de nódulos de 0,332%. Granulomas ocorreram em 0,296% dos pacientes. Esta incidência de granulomas, considerada baixa pelos autores, estaria relacionada com a qualidade de manufatura do PP. Edema tardio (0,157%), infecção (0,015%) e seroma (0,019%) foram outras complicações descritas. Necrose (0,003%) foi um achado raro e estaria relacionada a erro técnico. Reações inflamatórias crônicas anos após a aplicação inicial foram atribuídas, segundo os autores, à produção de anticorpos desencadeada por algum fator intrínseco ao paciente funcionando como gatilho. Alerta especial foi feito para a importância da qualidade do material utilizado e instrumental específico para aplicação. Os autores consideram fatores relacionados com a qualidade do PMMA seu registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, sua pureza, tamanho das microesferas e superfície lisa. Importante salientar que este consenso contou com a avaliação apenas de médicos considerados “experts”, caracterizados pelo uso frequente do PMMA em seus pacientes. Isto pode levar a índices de complicações mais baixos quando comparados com a população tratada por outros profissionais menos experientes. À semelhança de outros relatos, o uso de agulhas foi formalmente contraindicado no consenso, sugerindo-se microcânulas descartáveis para a injeção. (81).

Paulucci realizou revisão sistemática na literatura sobre a incidência de granulomas produzidos pelo preenchimento de PMMA. Através da busca de palavras-chave como granuloma, PMMA ou complicações em estudos randomizados e multicêntricos, os relatos de complicações foram compilados. O estudo não relata como foram diagnosticadas as complicações, apenas se baseando na descrição das mesmas na revisão das publicações. Comparou a incidência descrita dos estudos, assim como os tratamentos propostos. Chamou atenção ao fato da absorção do veículo utilizado na composição do PP, restando apenas o

material aloplástico (PMMA), processo que pode originar uma reação exacerbada do tipo corpo estranho e formação de granulomas. Ressaltou, porém, que a incidência desta ocorrência é incerta. Uma vez mais, mesmo em uma ampla revisão sistemática, evidencia-se uma carência na uniformidade de dados mais robustos, principalmente quanto às complicações relacionadas ao uso de PMMA na face. A frequência geral de complicações relacionadas ao PMMA foi de 4,9%. A incidência de granulomas foi de 1,9% com surgimento estimado de um caso a cada 2075 pacientes ao ano. O tempo médio de surgimento dos granulomas variou de 6 meses a 180 meses. O tratamento mais utilizado foi a administração local de esteroides, associada ou não à cirurgia. Apesar de uma incidência de complicações de 4,9%, o autor conclui, baseado no conhecimento dos riscos e benefícios do uso do PMMA, como sendo este material de preenchimento um recurso seguro. Alertou para os potenciais riscos a serem observados pelo médico quando optar por seu uso. O artigo de revisão ainda relatou que as complicações foram precoces como edema, hematomas ou infecção ou, ainda, tardias. Entre estas, as mais importantes foram o processo inflamatório crônico, o que levou à formação de granulomas, além de deformidades. Observou que a maior parte das complicações relatadas na literatura foram representadas pela experiência pessoal do autor, o que tornou difícil uma análise geral, uniforme e fiel das complicações e sua incidência. (82).

Fica evidente pela análise dos estudos citados que o tipo e incidência de complicações, seu tempo de surgimento e outros detalhes relacionados ao uso do PMMA careceram de índices mais homogêneos ou uniformes, apresentando grande variação entre diferentes autores (Quadro 1).

Quadro 1. Incidência de complicações relacionadas à injeção de PMMA

Autor (ano)	Percentual de Complicações
Lemperle (1998)	3%
Bagal (2007)	7%
Cohen (2007)	3%
Solomon (2012)	10%
Mani (2013)	1%
Blanco Souza (2018)	0,8%
Paulucci (2020)	4,9%

2.4 Métodos diagnósticos relacionados às complicações do uso do PMMA e classificação quanto ao momento de surgimento

Na maioria dos casos, o diagnóstico de complicações relacionadas aos PP é baseado na história clínica com identificação do material utilizado e, principalmente, no exame físico. As complicações podem estar relacionadas com a qualidade do material injetado, características e resposta individual de cada paciente ou com utilização de técnica inadequada. A associação de mais de um destes fatores aumenta o risco de eventos indesejados. História e exame clínico detalhados, exames complementares e diagnóstico preciso são fundamentais para uma adequada abordagem terapêutica.

Apesar de não haver consenso na literatura médica quanto à classificação, as complicações relacionadas aos PP podem ser consideradas imediatas, precoces, tardias ou de longo prazo. A imediata ocorre no momento, alguns minutos ou poucas horas após a aplicação, sendo a mais frequente embolização do material injetado. A precoce ocorre até 14 dias após a injeção enquanto que a tardia surge entre duas semanas e um ano. Considera-se complicação a longo prazo quando esta aparece um ano ou mais tempo após o procedimento inicial de colocação do PMMA (6) (Quadro 2).

Quadro 2. Principais complicações relacionadas à injeção de PMMA

Imediatas ou Precoces	Tardias
equimoses e hematomas (2 a 7 dias)*	granuloma por corpo estranho
Edema e dor (uma semana ou mais)*	migração
Prurido	infecção (Biofilme)
cicatriz hipertrófica	eritema persistente
eritema persistente	transparência
nódulos palpáveis	
reações alérgicas	
comprometimento vascular/necrose	
inflamação/infecção	

*tempo estimado

A embolização de um vaso pelo produto injetado ou mesmo a isquemia produzida pela compressão extrínseca do mesmo é uma complicação praticamente imediata que pode levar a resultados graves. O conhecimento adequado da técnica, utilização de instrumental adequado como microcânulas e domínio da anatomia facial com seus componentes vasculares, compartimentos de gordura, nervos e músculos diminuem o risco deste evento. Segundo Wollina e cols, identificação e respeito às zonas ou regiões de risco vascular no uso de PP na face devem ser de domínio absoluto do médico injetor (83). Além destes fatores, o médico precisa estar familiarizado com o tratamento imediato desta complicação vascular, fundamentalmente quanto ao uso de cuidados imediatos locais, drogas vasodilatadoras entre outros. Estudo realizado por Nie e cols em ratos mostra um menor índice de complicação embólica com o uso de PMMA quando comparado ao uso de ácido hialurônico. Porém, os cuidados e abordagem imediata destes eventos são semelhantes (84).

Complicações recentes como edema, eritema, alergia ou infecção são de fácil diagnóstico e não costumam necessitar exames mais aprofundados, sendo seu manejo instituído precocemente. Já as complicações tardias ou aquelas em que não se sabe exatamente o material ou combinação de produtos utilizados, podem necessitar de avaliação mais detalhada, incluindo exames de imagem. Os três mais utilizados são a avaliação através do ultrassom da face, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. Cada exame é capaz de mostrar características e sinais típicos ou sugestivos de determinados PP.

A presença de complicação e seu diagnóstico no grupo de pacientes estudados foram confirmados levando-se em consideração um ou mais dos seguintes fatores: exame físico demonstrando complicação compatível com história clínica relatada pelo paciente, relato do médico que encaminhou o paciente com aplicação prévia de PMMA evidenciando complicação, exame de imagem evidenciando presença ou alteração sugestiva de aplicação de PMMA ou exame anatomo-patológico com achados compatíveis de presença do PP, granulomas, nódulos ou outros achados relacionados a este material.

A diferenciação entre nódulos e granulomas obedeceu a critérios clínicos de avaliação, histórico do paciente, exames de imagem ou estudo anatomo-patológico. Os nódulos se evidenciaram de modo precoce em relação a seu surgimento. Ao estudo de imagem ou palpação, se evidenciaram como pápulas ou lesões firmes, sólidas, endurecidas e bem delimitadas de localização dérmica ou subcutânea. Mediram de 1 a 3 cm de diâmetro. No caso do ultrassom, características como a forma do material, anormalidades, margens, anatomia

regional, regularidade de sua superfície, localização e ecogenecidade foram analisadas. O achado típico de granuloma relacionado ao PMMA, ao exame de ultrassonografia de partes moles, foi confirmado quando se evidenciou aumento de ecogenicidade do tecido subcutâneo com presença de focos hiperecogênicos de permeio e áreas de sombra acústica posterior. Este exame também é muito específico no diagnóstico diferencial entre um produto permanente como o PMMA e outros recursos temporários de preenchimento usados na face como o ácido hialurônico ou mesmo biológicos (autólogos) como os enxertos de gordura. A manifestação típica de imagem em mini cauda de cometa é fortemente sugestiva da presença de PMMA (figura 8). O exame de ultrassom da face, segundo publicação de Skrzypek e cols, é capaz de diferenciar um granuloma de um depósito nodular persistente de material (85). A ressonância magnética com a utilização de contraste, assim com a tomografia computadorizada são capazes de mostrar a presença deste material aloplástico e sua relação anatômica com as estruturas vizinhas como ossos, músculos, cartilagem, tecido subcutâneo ou pele. Ressonância magnética mostrou imagens compatíveis granulomas por PMMA evidenciados por artefatos de susceptibilidade magnética com impregnação intensa do contraste do agente magnético (figura 9). Já a tomografia computadorizada evidenciou espessamento e densificação da pele e/ou tecido celular subcutâneo das regiões comprometidas e formações que correspondem a material exógeno e granulomas.

Independentemente da avaliação por imagem, o diagnóstico definitivo, principalmente nos casos de reação de granuloma por corpo estranho é dado pelo exame macroscópico e anatomopatológico (figuras 10 e 11).

3 QUESTIONAMENTO

3.1 QUESTIONAMENTO PRINCIPAL

- Qual o tempo médio de aparecimento de complicações produzidas por PMMA injetado previamente na face na população avaliada?

3.2 QUESTIONAMENTOS SECUNDÁRIOS

- Quais são as regiões da face mais comprometidas com complicações nesta população?
 - Quais são os tipos de complicações mais frequentes na população estudada?
 - A quantidade de injeções recebidas tem relação com o surgimento mais precoce das complicações?
 - Há diferença entre os sexos na ocorrência de complicações?
 - Pacientes com idade até 50 anos apresentam complicações mais precoces do que aqueles com idade superior que 50 anos?
 - Quais foram os tratamentos mais realizados nas complicações?
-

4 HIPÓTESES

As complicações relacionadas ao uso do PMMA como produto de preenchimento na face podem ocorrer em alguns pacientes de modo mais tardio do que a maior parte da literatura médica descreve. Regiões mandibular e malar costumam ser as áreas mais comprometidas, sendo os granulomas por corpo estranho as complicações de maior incidência. O recurso mais frequentemente utilizado na tentativa de tratamento das complicações é a injeção intra-lesional de corticosteroides. Não há diferença de ocorrência de complicações entre os sexos ou grupo etário. O maior número de injeções pode estar relacionado com o surgimento de mais complicações.

5 JUSTIFICATIVA

O número crescente de indivíduos que foram e continuam sendo submetidos à aplicação de PMMA na face traz consigo um aumento no número absoluto de complicações e efeitos indesejados. As complicações e suas manifestações carecem de maior conhecimento em relação a seu momento de surgimento, fatores influenciadores, tratamento e áreas mais comprometidas. Estes aspectos fundamentam a necessidade de estudos que contemplem uma casuística grande e um seguimento prolongado dos pacientes.

6 OBJETIVOS DO ESTUDO

6.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar retrospectivamente o tempo mediano de surgimento de complicações em indivíduos submetidos à injeção prévia de PMMA na face.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

6.2.1 Identificar as áreas mais comprometidas com complicações relacionadas à aplicação de PMMA na face na população estudada.

6.2.2 Descrever os tipos de complicações.

6.2.3 Descrever os tratamentos mais realizados.

6.2.4 Determinar se o número de aplicações tem relação com o tempo de surgimento mais precoce de complicações.

6.2.5 Determinar se há diferença quanto ao tempo de ocorrência de complicações segundo o sexo.

6.2.6 Determinar se há diferença quanto ao tempo de ocorrência de complicações segundo grupo etário.

7 METODOLOGIA

7.1 DELINEAMENTO

Estudo Retrospectivo de Série de Casos.

7.2 PARTICIPANTES

Pacientes atendidos em clínica pessoal (Dr Alberto Goldman), em Porto Alegre, para avaliação de complicações relacionadas a aplicação de PMMA na face no período de janeiro de 2000 a junho de 2021.

7.2.1 Critérios de Elegibilidade

7.2.1.1 Critérios de inclusão

Indivíduos portadores de complicações após injeção de PMMA na face e que buscaram orientação em uma determinada clínica médica.

7.2.2.2 Critérios de exclusão

Pacientes com prontuários incompletos quanto às informações e quesitos incluídos no estudo.

Indivíduos cujos prontuários apresentassem uma ou mais destas palavras-chave, mas que a causa da consulta não estivesse relacionada à complicação decorrente da aplicação prévia de PMMA.

Pacientes cuja história clínica não estivesse clara se realmente o produto aplicado foi o PMMA ou que tenham aplicado pelo menos mais de um produto além do PMMA.

Injeção do material realizada por não médicos.

7.2.3 Variáveis do estudo

A variável preditora é a aplicação prévia de PMMA na face. Serão utilizados dados de anamnese, exame físico, exames complementares, medicações utilizadas e desfechos clínicos.

Dados serão analisados e tabulados segundo informações constantes de prontuário médico dos indivíduos incluídos nos critérios de inclusão do estudo.

7.2.4 Desfechos primários

Identificação do tempo de ocorrência de complicações decorrentes da aplicação de PMMA na face no grupo de pacientes estudados.

7.2.5 Desfechos Secundários

7.2.5.1 Identificação do tempo mediano de ocorrência de complicação.

7.2.5.1 Mapeamento de quais são as áreas mais afetadas pelas complicações.

7.2.5.3 Determinar as complicações mais frequentes.

7.2.5.4 Determinar os tratamentos mais utilizados na tentativa de tratar as complicações.

7.2.5.5 Identificação se o número de vezes em que o PMMA foi injetado tem relação com o tempo de surgimento das complicações.

7.2.5.6 Identificar se o tempo de aparecimento das complicações tem relação com o sexo.

7.2.5.7 Identificar se o tempo de aparecimento das complicações tem relação com o grupo etário entre dois grupos divididos aleatoriamente em indivíduos com idade abaixo e a partir de 50 anos.

7.3 PROTOCOLO DE EXECUÇÃO E ANÁLISE ESTATÍSTICA

O levantamento epidemiológico foi realizado com as informações provenientes do prontuário eletrônico da clínica. A partir do Software de banco de dados “Personal Med (TOTVS)” foram selecionados pacientes cujo prontuário continha pelo uma das palavras-chave. Estas palavras foram selecionadas a partir do nome científico, descritivo e principais nomes comerciais existentes ou pré-existentes no mercado. Foi também utilizado na busca, a palavra “bioplastia”, termo designado quando da utilização de polimetilmetacrilato. As seguintes palavras-chave foram utilizadas:

PMMA, polimetilmetacrilato, Artecoll, Metacril, Bioplastia, Biossimetric, Metacrilato, Newplastic, Artefill, LinneaFace, Bioplastia, Arteplast, Bellafill.

Foram selecionados os prontuários que possuíam pelo menos uma destas palavras-chave e que obedeciam os seguintes quesitos:

- Buscaram o tratamento na clínica em função de complicações já estabelecidas e relacionadas à injeção de PMMA na face.
- Possuíam os seguintes dados completos constantes no prontuário: sexo, idade, quando o produto foi injetado e quantas vezes, quando surgiram as complicações, quais foram estas, área(s) anatômica(s) comprometida(s) com as complicações, tipos de tratamentos realizados na tentativa de tratar as complicações e se a aplicação do PMMA foi realizada por médico.

7.3.1 Análise estatística

Dados quantitativos gaussianos foram descritos por média e desvio-padrão. Na quebra de pressupostos distribucionais optou-se por mediana e percentis. Dados categóricos foram expressos por contagens e percentuais. Para descrever a ocorrência de eventos ao longo do

tempo foram elaboradas curvas de Kaplan-Meier com comparação entre os grupos pelo teste de log-rank. Os grupos foram separados por sexo e faixa etária de até 50 anos e mais de 50 anos. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. A análise dos dados foi realizada com o programa IBM-SPSS versão 25.0.

7.3.2 Tamanho amostra

Por se tratar de um estudo descritivo, não foi calculado um tamanho amostral para testar hipótese. Foram incluídos 209 indivíduos que preencheram todos os critérios de inclusão do estudo.

7.3.3 Fontes secundárias de dados

Não houve fontes secundárias de dados.

7.4 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS sob o número CAAE 26778719.3.0000.5336 e parecer de aprovação número 3.786.448.

A confidencialidade das informações dos participantes é garantida pela completa anonimização pela assinatura de um Termo de Compromisso para Uso de Dados por parte dos pesquisadores.

7.4.1 Riscos da pesquisa

O estudo não envolveu pesquisa direta com seres humanos, mas sim análise de prontuários. Não houve, portanto, exposição e identificação direta de dados de pacientes. Os riscos da pesquisa são mínimos pois trata-se de estudo descritivo, retrospectivo de casos de uma

população restrita de indivíduos já tratados. São pacientes portadores de complicações preexistentes relacionadas à aplicação de PMMA na face. Nenhuma ação invasiva ou terapêutica foi aplicada aos indivíduos para a elaboração do estudo.

7.4.2 Confidencialidade e privacidade

Dados de identificação como nome, endereço ou outros não serão incluídos no estudo. O levantamento de dados inclui o número do prontuário de cada paciente para futura revisão, análise ou questionamento quanto à ética ou metodologia utilizada no estudo. Esta identificação não aparece no estudo. Os autores declararão não haver nenhum conflito de interesse. O estudo não promove nenhum tratamento em seres humanos ou animais.

7.4.3 Benefícios da pesquisa

A avaliação epidemiológica dos parâmetros e esclarecimentos dos desfechos propostos no estudo poderão servir de base para uma melhor compreensão das complicações relacionadas à injeção de PMMA na face.

8 RESULTADOS

Foram analisados os prontuários médicos de 209 pacientes, respeitados os critérios de inclusão e exclusão, atendidos no período de janeiro de 2000 a junho de 2021. A idade apresentou média (\pm dp) de 44,6 (\pm 12,2) anos. A mediana foi de 43. O indivíduo mais jovem tinha 23 anos e o mais idoso 79 anos (figura 1). Destes, 172 eram mulheres (82,3%) e 37 homens (17,7%). A idade mais jovem no sexo feminino foi de 26 anos, encontrada em 5 pacientes. A mulher mais idosa tinha 79 anos. Já nos homens, o mais jovem tinha 28 anos e o mais idoso 69 anos.

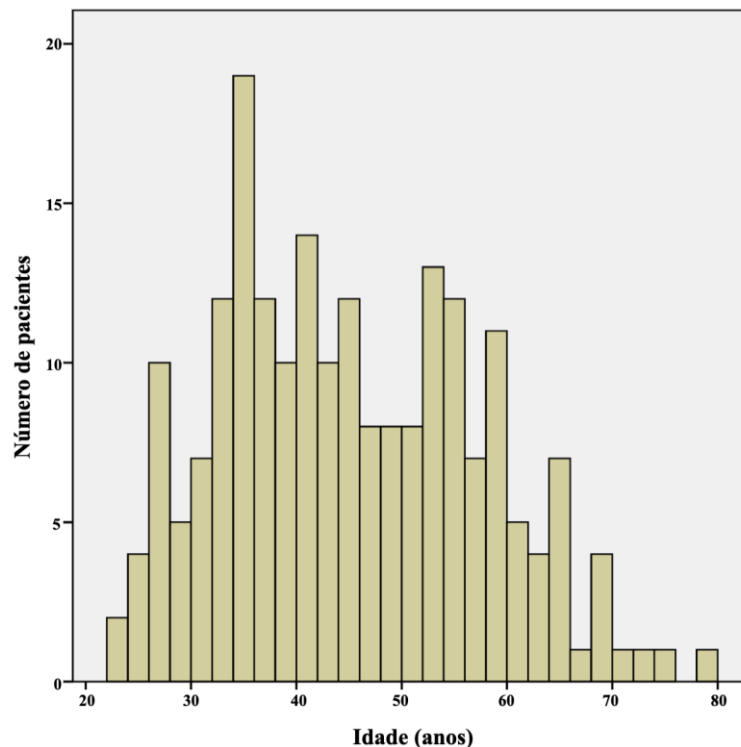


Figura 1. Histograma representando a distribuição da idade. A média de idade dos pacientes analisados foi de 44,6 anos. A idade de maior incidência de casos de complicações foi de 35 anos.

O tempo mediano de surgimento de complicações após a aplicação inicial de PMMA na face foi de 71 meses com amplitude interquartil de 23 a 132. Os tempos mínimo e máximo de aparecimento das complicações foram 1 a 330 meses. (figura 2). O diagnóstico das complicações ocorreu através da história clínica relatada pelo paciente, exames prévios de imagem como ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, análise

fotográfica, histológica e exame clínico. Baseado na data da aplicação inicial e o momento de surgimento da complicação, foi calculado o tempo decorrido até o aparecimento da mesma.

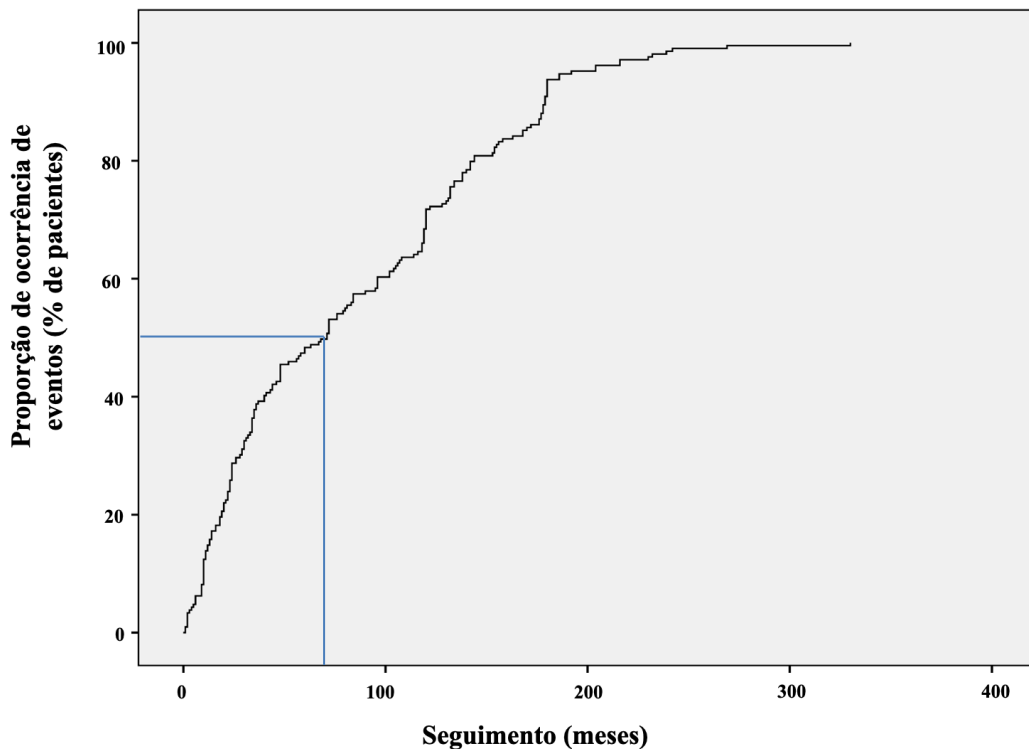


Figura 2. Ocorrência de eventos mostrando um tempo mediano de aparecimento de complicações após a injeção inicial de PMMA de 71 meses.

A regiões malar e mandibular foram as áreas mais comprometidas com complicações, seguida da região zigomática (Tabela 1). Aproximadamente metade dos pacientes apresentou complicações na região malar (48,8%) ou mandibular (47,8%). A região zigomática apareceu como a terceira área mais comprometida com complicações (43,5%). Com menor grau de incidência, aparecem os sulcos nasogenianos, nariz, pálpebras, glabella, têmporas, região frontal e orelhas. Nestas áreas, o material não costuma ser utilizado com maior frequência ou, quando utilizado, em menor quantidade.

Tabela 1. Distribuição de complicações segundo a área de ocorrência

Área comprometida	Número de pacientes e frequência
malar	102 (48,8%)
mandibular	100 (47,8%)
zigomática	91 (43,5%)
mento	58 (27,8%)
lábio	57 (27,3%)
sulco nasogeniano	46 (22%)
nariz	21 (10%)
pálpebra	18 (8,6%)
glabella	18 (8,6%)
temporal	15 (7,2%)
frontal	4 (1,9%)
orelha	2 (1%)

Na população estudada, foram evidenciadas 501 complicações distribuídas em várias áreas da face. Em todos os 209 pacientes procedeu-se à história e exame clínico detalhado, além de documentação fotográfica buscando a identificação do tipo ou tipos de complicações. Além disso, 128 pacientes (61,2%) realizaram ultrassom da face. Ressonância magnética foi realizada em 49 pacientes (23,4%), tomografia computadorizada em 42 (20%) e RX simples em apenas 8 pacientes (3,8%). Todos pacientes foram submetidos a dois ou mais exames descritos na tabela abaixo. Dois ou mais exames de imagem foram realizados em 83 pacientes (39,7%). Exame anatomopatológico foi feito em 38 pacientes (18,1%).

Tabela 2. Exames realizados no diagnóstico de complicações

Tipo de exame	Número de pacientes e %
história e exame físico	209 (100%)
análise fotográfica	209 (100%)
ultrassom	128 (61,2%)
ressonância magnética	49 (23,4%)
tomografia computadorizada	42 (20%)
Rx simples	8 (3,8%)
anatomopatológico	38 (18,1%)

A complicação mais frequente foi granuloma, seguido pelo edema e inflamação. (Tabela 3). Se levarmos em consideração apenas o tipo de complicação, o granuloma foi o mais frequente, observado em 135 (64,4%) pacientes da população avaliada. Por outro lado, levando-se em conta o número total ou absoluto das 501 complicações, os granulomas representaram 26,9%. As complicações comprometeram uma ou mais regiões anatômicas da face. Estiveram presentes de maneira isolada ou associada a outras complicações. Alguns exemplos das principais complicações estão apresentados nas figuras 3-7.

Tabela 3. Tipo e frequência de complicações

Tipo de complicação	Número de pacientes e frequência
granuloma	135 (64,6%)
edema	120 (57,4%)
inflamação	78 (37,3%)
função	42 (20,1%)
nódulo	40 (19,1%)
neovascularização	40 (19,1%)
pigmentação	12 (5,7%)
lacrimejamento	12 (5,7%)
infecção	12 (5,7%)
necrose	6 (2,9%)
fístula	4 (1,9%)



Figura 3. Exemplo de complicação de um paciente de 66 anos com granuloma em lábio superior. História de aplicação de PMMA realizada há 23 anos. Surgimento do granuloma 16 anos após a aplicação. Fonte: caso de clínica pessoal, Alberto Goldman



Figura 4. Paciente de 53 anos com nódulos inflamatórios em lábio superior e inferior que se manifestaram dois meses após a injeção de PMMA (esquerdo). Aspecto obtido três meses após tratamento com laser subdérmico intra-lesional (direito). Fonte: caso de clínica pessoal, Alberto Goldman

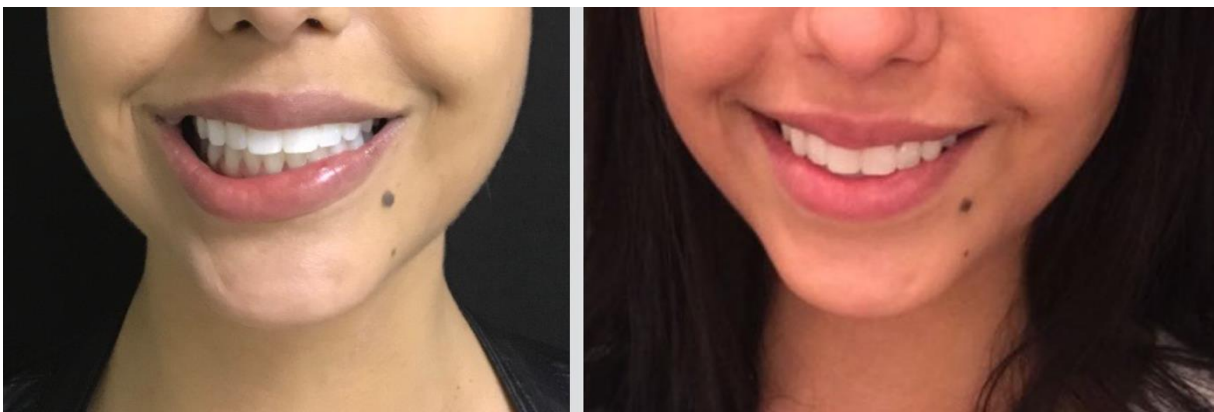


Figura 5. Limitação funcional do lábio inferior com assimetria e desvio do sorriso em paciente de 34 anos, portadora de PMMA em região mentoniana (esquerdo). Resultado dois meses após tratamento com laser intra-lesional do tipo Nd-YAG (direito). Fonte: caso de clínica pessoal, paciente não incluído no estudo, Alberto Goldman



Figura 6. Múltiplos granulomas por corpo estranho em dorso nasal que se manifestaram dezoito anos após injeção prévia de PMMA em dorso nasal (esquerda). Resultado após tratamento cirúrgico com laser (direito). Fonte: caso de clínica pessoal, paciente não incluído no estudo, Alberto Goldman.



Figura 7. Região malar comprometida com PMMA. Aplicação subdérmica de laser itralesional. Fonte: caso de clínica pessoal, paciente não incluído no estudo, Alberto Goldman

A maior parte dos pacientes apresentou apenas um tipo de complicação, fato observado em 84 (40,1%) pacientes. Duas complicações em um mesmo paciente ocorreram em 51 casos, enquanto 31 pacientes tiveram três complicações ao mesmo tempo na face. O restante da população avaliada, 43 pacientes, apresentou quatro ou mais complicações ao mesmo tempo (Tabela 4). As diferentes complicações podem ser evidenciadas por distintas técnicas, como por exemplo a utilização de diagnóstico por imagem (figuras 8 e 9) e anatomopatológicas (figuras 10-12).

Tabela 4. Número de complicações por paciente

Nº pacientes	Número de complicações
84 (40,1%)	1
51 (24,1%)	2
31 (14,8%)	3
21 (10,0%)	4
10 (4,7%)	5
5 (2,3%)	6
7 (3,3%)	7 ou mais

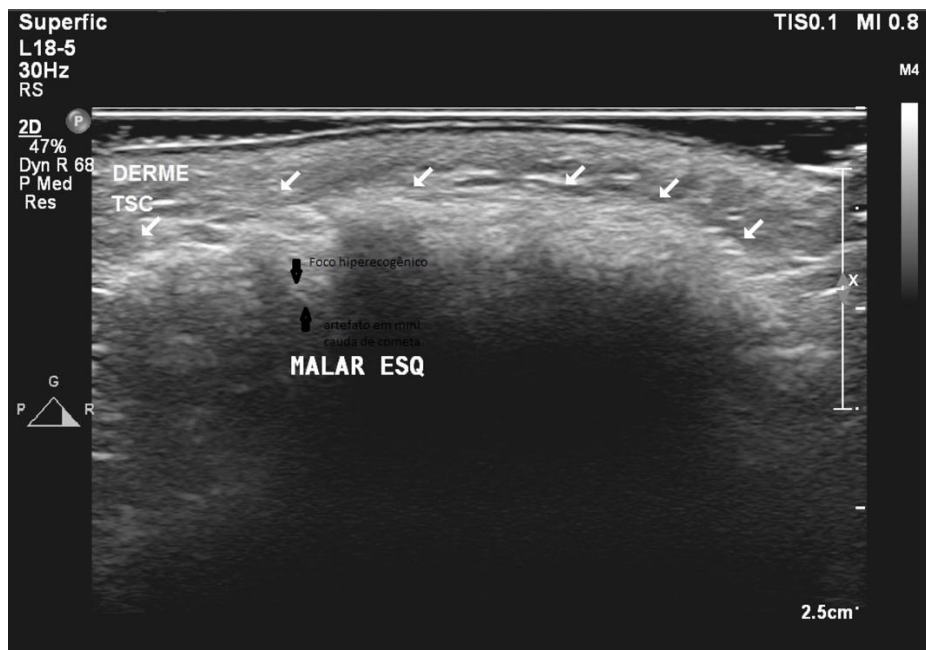


Figura 8. Ultrassom da face em paciente com PMMA mostrando imagem hiperecólica em subcutâneo, evidenciando a presença de granuloma de material amorfo com focos de permeio com reverberação posterior em mini cauda de cometa, atribuível a material preenchedor permanente. Paciente havia sido submetida à injeção de PMMA na face há 5 anos. (Fonte: caso de clínica pessoal, Alberto Goldman)



Figura 9. Ressonância Magnética da face. Material com sinal intermediário e intensa impregnação pelo agente magnético, localizado no subcutâneo lateralmente aos ângulos mandibulares e ao músculo pterigóideo esquerdo (material exógeno compatível com PMMA). Fonte: caso clínica pessoal, Alberto Goldman



Figura 10. Aspecto macroscópico de granuloma por corpo estranho relacionado ao PMMA removido cirurgicamente da região malar. Histórico de injeção de PMMA há 11 anos em região mandibular, mento, malar, nasal e zigomática. (Fonte: caso de clínica pessoal, Alberto Goldman)

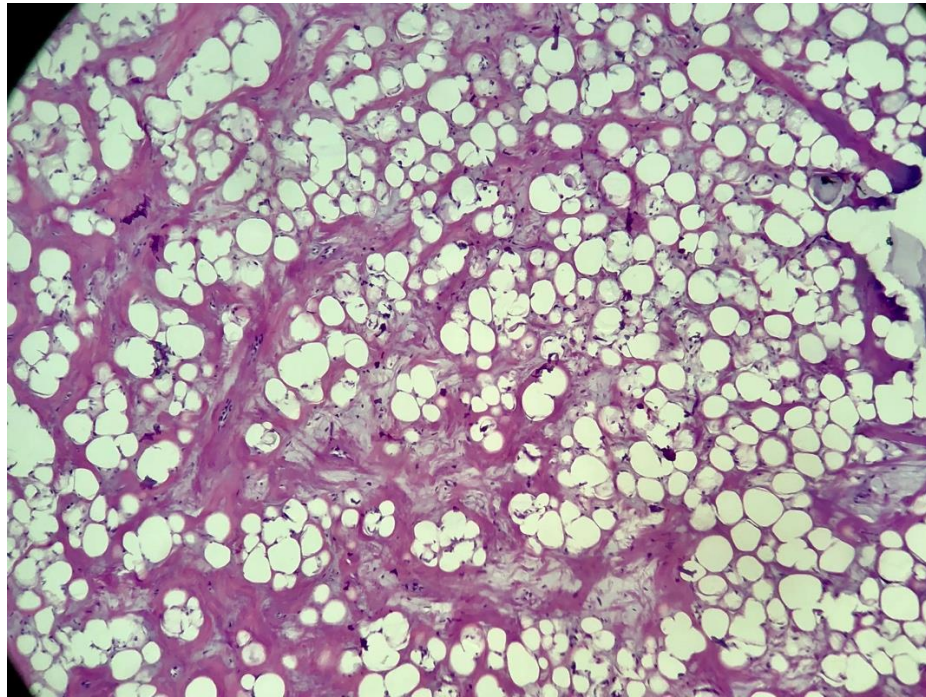


Figura 11. Exame anatomopatológico de granuloma mostrando partículas esféricas translúcidas birrefringentes, relativamente uniformes de material exógeno compatível com PMMA. As mesmas são circundadas por granulomas de tipo corpo estranho. Infiltrado linfocitário e hialinização (fibrose hialinizada) do tecido conjuntivo. Tecido removido de lábio superior 22 meses após sua injeção com formação de granuloma por corpo estranho. Fonte: caso de clínica pessoal, Alberto Goldman.

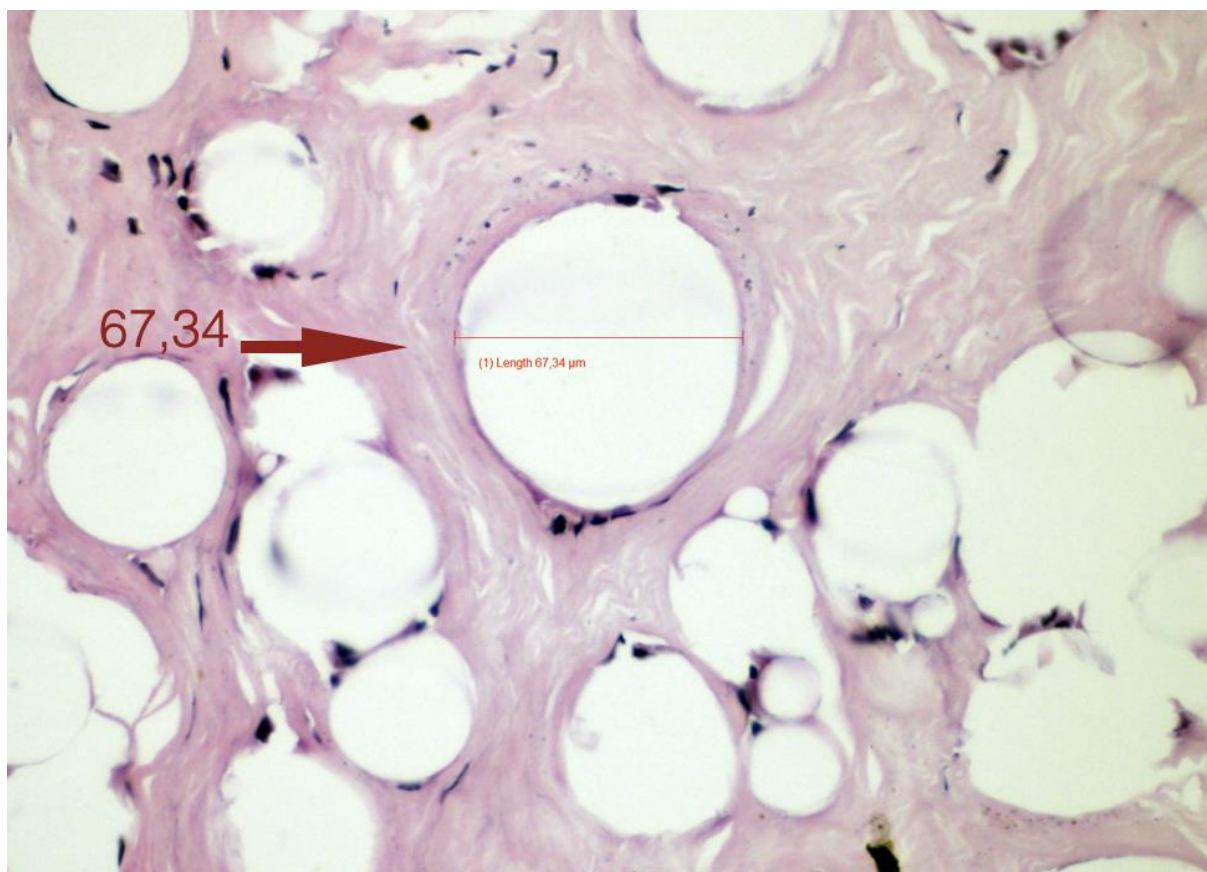


Figura 12. Microscopia evidenciando diferentes tamanhos de micropartículas de PMMA (falta de homogeneidade na dimensão das partículas). Material obtido após remoção cirúrgica de nódulo em região zigomática. Fonte: caso de clínica pessoal, Alberto Goldman.

Na avaliação da relação entre o número de injeções de PMMA na face com o aparecimento de complicações, utilizou-se o teste de log-rank para comparação dos grupos. O número de aplicações variou de 1 a 5. Na comparação das curvas de ocorrência dos eventos foram considerados apenas pacientes submetidos de 1 a 4 aplicações uma vez que apenas um paciente da série avaliada foi submetido à 5 aplicações. Sendo assim, não foi possível estimar a variância deste paciente isoladamente (não há distribuição). O teste não se evidenciou uma alteração significativa. O valor p do teste de log-rank ($p = 0,73$) não foi significativamente estatístico, não mostrando relação entre as variáveis número de aplicações de PMMA e o surgimento de complicações. O número de vezes em que o PMMA foi injetado não aumentou nem diminuiu o surgimento das complicações descritas (figura 13).

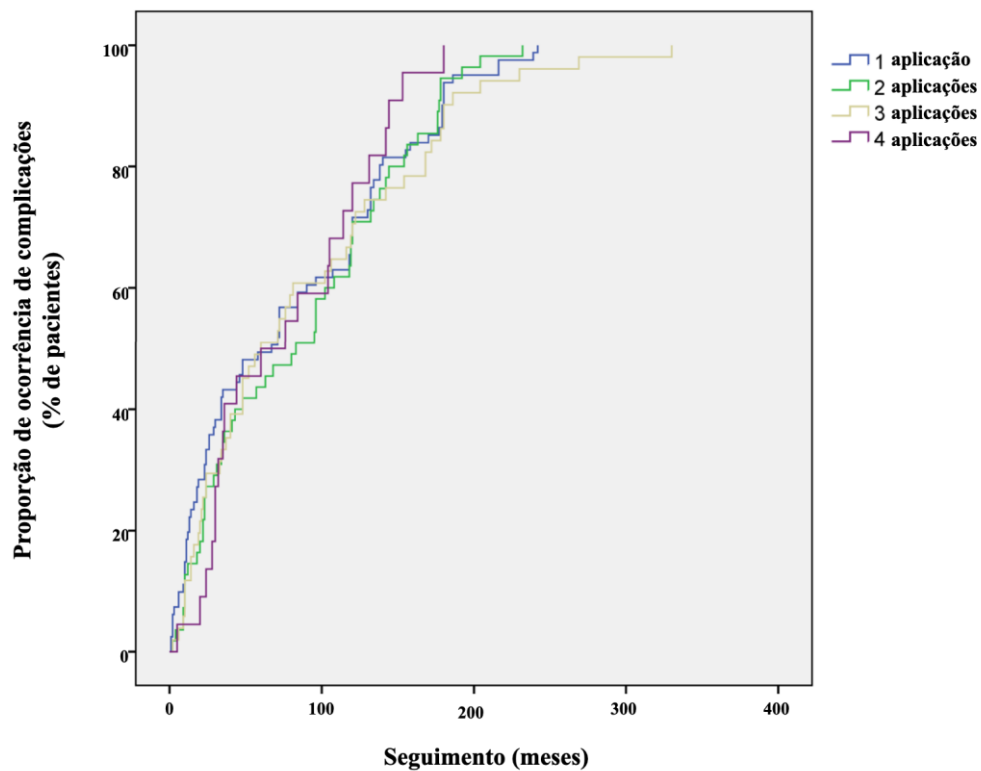


Figura 13. Curva de Kaplan-Meier representando ocorrência dos eventos de complicação por número de aplicações. O teste de log-rank não evidenciou relação entre a quantidade de vezes em que o produto foi injetado e o tempo até a ocorrência de complicações. ($p = 0,73$)

Para análise comparativa dos sexos em relação ao aparecimento de complicações foi utilizado o teste de log-rank. Na população avaliada, 82,3% eram mulheres. Não foi encontrada diferença entre homens e mulheres no tempo de ocorrência de complicações ($p = 0,27$) (figura 14).

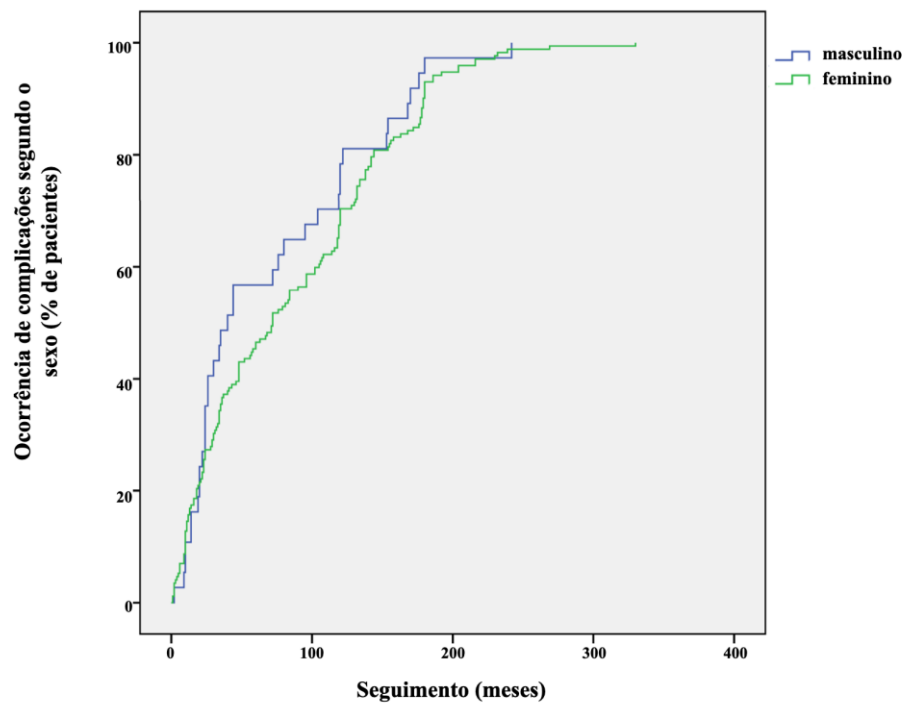


Figura 14. Tempo de ocorrência de complicações segundo o sexo. Não houve diferença no surgimento de complicações quando comparados os sexos. ($p = 0,27$).

Teste de log-rank foi utilizado para comparar dois grupos divididos pela idade e o momento de aparecimento das complicações. Pacientes com idade menor de 50 anos tiveram manifestação de complicações mais precoce do que aquelas de idade maior que 50 anos ($p < 0,001$) (figura 15).

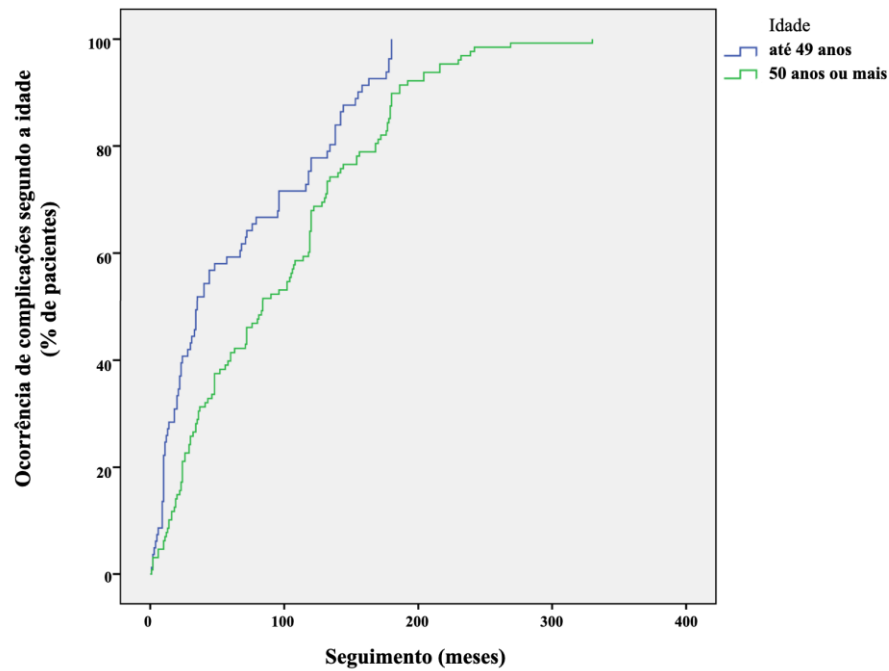


Figura 15. Tempo de ocorrência de complicações segundo a idade. Grupo com menos de 50 anos apresentou complicações mais precoces que o grupo com mais de 50 anos. ($p < 0,001$).

O tratamento realizado por mais da metade da população avaliada (111 pacientes, 53,1%) foi a injeção de corticoide na área comprometida pela complicação. O segundo recurso mais utilizado na tentativa de tratamento das complicações foi a remoção cirúrgica, realizada em 40 (19,1%) dos pacientes. Com menor frequência, foram também utilizados no tratamento das complicações a aplicação local de 5-FU, ozônio, aspiração, remoção cirúrgica intra-oral da bola de Bichat, entre outros (Tabela 5).

Tabela 5. Tratamentos mais realizados no manejo das complicações

Tipo de tratamento	Número de pacientes e frequência
corticoide injetável	111 (53,1%)
cirurgia	40 (19,1%)
5-fluorouracil	23 (11%)
ozônio	23 (11%)
aspiração	14 (6,7%)
biclectomia intraoral	13 (6,2%)
Xilitol	8 (3,8%)
Alopurinol	3 (1,4%)
laser	2 (1%)

9 DISCUSSÃO

A aplicação de PMMA como produto de preenchimento na face pode apresentar resultados indesejados e complicações. O estudo avaliou uma população composta de 209 indivíduos. Todos eles já apresentavam como variável preditora a injeção prévia de PMMA e complicações já estabelecidas e relacionadas a este PP em pelo menos uma área da face. A faixa etária se mostrou ampla e incluiu indivíduos de 23 a 79 anos. A idade apresentou média ($\pm dp$) de 44,6 ($\pm 12,2$) anos. A mediana foi de 43. A maioria dos pacientes foi de mulheres (82,3%). Cinco pacientes do sexo feminino tinham 26 anos no momento da identificação da complicação enquanto que a mais idosa tinha 79 anos. Este fato evidenciou a ampla faixa etária dos pacientes que buscam uma melhora estética da face através da aplicação de PP, neste caso o PMMA. Já entre os homens, o mais jovem tinha 28 anos e o mais idoso 69 anos mostrando, da mesma forma, uma faixa de idade bastante ampla na população estudada. Apesar das mulheres representarem a maioria dos indivíduos incluídos no estudo, em análise comparativa dos sexos em relação ao aparecimento de complicações através do teste de log-rank, não encontramos diferença na ocorrência de complicações segundo o sexo.

As complicações, apesar de se manifestarem de diferentes formas, foram diagnosticadas através de anamnese acurada, exames de imagem, anatomopatológico e, principalmente, no exame físico. O diagnóstico clínico das complicações através do exame cuidadoso da face do paciente através da palpação, avaliação da expressão facial, contornos, nodulações, irregularidades, alteração da coloração da pele, presença de vasos superficiais, assimetrias e atividade muscular representou um importante recurso não invasivo, econômico e, na maioria das vezes, suficiente para o diagnóstico de complicações. Apesar disso, em todos os pacientes incluídos neste estudo retrospectivo de série de casos, o diagnóstico se baseou quando o paciente apresentou pelo menos uma evidência caracterizando a complicação, seja através do exame físico, análise fotográfica, exame de imagem ou confirmação através de avaliação anatomopatológica.

O ultrassom da face se mostrou um exame altamente eficaz na identificação das complicações relacionadas ao PMMA. A presença de material hiperecogênico determinando sombra acústica posterior evidenciou a presença de material exógeno não biológico. Além disso, a caracterização de imagem semelhante a uma mini cauda de cometa no exame de ultrassom fecha o diagnóstico de PMMA. Este achado patognomônico da presença de PMMA, mini cauda de cometa, se diferencia dos achados encontrados com outros materiais aloplástico

como o silicone. Na presença de silicone em partes moles da face, a tradução ecográfica se dá através de um aspecto de tempestade de neve, facilitando e confirmando o diagnóstico diferencial e a identificação precisa do tipo de material ou tipos de materiais existentes na face. O ultrassom das partes moles da face corrobora também com outros achados e características importantes ao diagnóstico como alterações teciduais, nódulos, granulomas, coleções líquidas ou exuberância vascular, evidenciando, esta última, reação inflamatória. O exame de ultrassom da face, aliado ao conhecimento anatômico, avaliação física e história clínica é capaz de demonstrar com bastante precisão a localização do PP na face, quantidade aproximada de material injetado, dimensões dos granulomas ou nódulos quando presentes e também a profundidade em que o PP está localizado.

Estudo publicado por Skrzypek demonstrou ser o exame de ultrassom de alta frequência altamente eficiente no diagnóstico diferencial entre nódulos e granulomas em pacientes portadores de produtos de preenchimento em partes moles. Este exame foi capaz de evidenciar as características dos depósitos da substância de preenchimento, formação de granulomas de corpo estranho, fibrose e detalhes como superfície, margens, localização e ecogenicidade, característica importante tanto no diagnóstico do material existente quanto à sua relação anatômica com as estruturas anatômicas da região comprometida. Os resultados do exame de ultrassom foram confirmados, nesta série de casos, pela avaliação histopatológica. Além de diferenciar granulomas de nódulos de depósito persistentes, foi possível demonstrar áreas de fibrose compatíveis com achados encontrados no exame clínico. O autor concluiu relatando ser este exame essencial no diagnóstico destas alterações e escolha segura de tratamento (85).

Mundada e cols enfatizam a importância da abordagem abrangente da anatomia dos compartimentos de gordura facial e resume os principais recursos de imagem relacionados ao uso de preenchimentos na face e diagnóstico de suas complicações. Segundo os autores, o conhecimento das características de imagem relacionadas aos preenchimentos faciais e suas complicações ajuda a evitar a interpretação errônea de exames de ressonância magnética e PET-CT, além de facilitar as decisões terapêuticas em casos clínicos pouco claros com métodos diagnósticos. Esta conclusão se mostra importante na avaliação das complicações relacionadas aos PP na face uma vez que o ultrassom, além de representar um exame não invasivo, é mais econômico do que os demais exames de imagem como a tomografia ou ressonância magnética. (8).

Em sua publicação sobre o uso do ultrassom como ferramenta diagnóstica na avaliação de características e complicações, Schelke e cols ressaltaram o fato de que o conhecimento e

diagnóstico de problemas relacionados aos PP são baseados principalmente nas informações do produto, no exame clínico e eventualmente em alguns achados histológicos. Segundo os autores, este último recurso é limitado porque a maioria dos pacientes reluta em ser submetido a uma biópsia. Ainda que esta seja realizada, informações quanto aos tecidos adjacentes são limitados, fornecendo escassas informações sobre outros detalhes importantes como profundidade do material, sua quantidade ou extensão e relação com demais estruturas da face. Desta forma, sugerem o uso do ultrassom e seus achados relacionados aos dados clínicos, ampliando as informações e conhecimento sobre os preenchimentos faciais. O exame de ultrassom poderia adicionar informações úteis como degradação, localização dos preenchimentos ao longo do tempo e complicações como migração aumentando sua segurança no uso clínico. Concluíram sugerindo o uso de rotina do exame de ultrassom na avaliação e tratamento de complicações. (86).

O diagnóstico das complicações relacionadas à injeção de PMMA na face deve seguir critérios de avaliação e diagnóstico consagrados. A diferenciação entre nódulos e formação de granulomas por corpo estranho é evidenciada principalmente na avaliação anatomopatológica. Sob o ponto de vista clínico, este diagnóstico diferencial entre nódulos e granulomas é fundamental pois possibilita abordagem terapêutica mais específica e adequada a cada caso. Lemperle relatou a importância deste diagnóstico diferencial na avaliação do paciente e descreveu os principais achados relacionados aos eventos indesejados. Segundo o autor, nódulos costumam surgir logo após a aplicação do PMMA utilizado como PP e podem desaparecer após involução do edema. Aparecem como nódulos únicos ou solitários, geralmente nos lábios, com dimensão de poucos milímetros. São bem confinados em uma cápsula fibrosa. Podem ou não sofrer absorção. No caso de PMMA este efeito de absorção não ocorre por se tratar de um produto aloplástico, portanto permanente. Ainda em relação aos nódulos, na reação de corpo estranho, as partículas ou microesferas formam agregados. O efeito de injeção de corticosteroides no caso de nódulos é pouco efetivo. Geralmente os nódulos estão relacionados a erro técnico de aplicação como injeção muito superficial ou de quantidade exagerada de produto. Em contrapartida, os granulomas costumam aparecer de modo súbito, geralmente entre 6 a 24 meses após sua injeção. As lesões granulomatosas são evidenciadas ao mesmo tempo em todas as áreas em que este produto foi aplicado e não apenas em uma região. As dimensões costumam ser maiores que os nódulos e são acompanhadas por edema e eventual descoloração. Granulomas por PMMA também apresentam como característica o comprometimento de tecidos adjacentes. Quando não tratados podem envolver ou desaparecer após um período de 1

a 5 anos. Os granulomas por corpo estranho nos casos de injeção de PMMA apresentam as partículas ou microesferas mais espalhadas. Estes granulomas costumam responder bem ao tratamento de injeção intra-lesional de corticoides. Sua causa, segundo o autor são pouco conhecidas. (Quadro 3) (73).

Quadro 3. Diferenças entre Granulomas e Nódulos

	Granulomas	Nódulos
Surgimento	Súbito (6 a 24 meses após injeção)	1 a 2 meses após injeção
Localização	Surgem ao mesmo tempo em todos locais injetados	Nódulos simples ou isolados em alguns locais injetados
Tamanho	Pequenos grãos com descoloração e edema	Tamanho de uma lentilha ou ervilha
Persistência	Se não tratado, desaparece entre 1 a 5 anos	Persiste até ser absorvido, pode ser permanente
Histologia	Granulomas por corpo estranho, microesferas espalhadas	Reação por corpo estranho, microesferas formam agregados
Tratamento	Responde bem a corticoide injetável ou sistêmico	Pouco efeito com uso de corticoides, deve-se aguardar absorção ou excisão
Causa	Desconhecida	Erro técnico

*Adaptado de Lemperle, 2009

Salienta-se em nosso estudo a avaliação de indivíduos portadores de complicações surgidas muitos anos após a injeção inicial, 14 destes por 20 anos ou mais, e sua importância na identificação dos desfechos primário e secundários. Outro fator relevante ainda em relação ao período de seguimento é o fato de que estes pacientes realizaram seu tratamento inicial com diferentes médicos. Desta forma, diferentemente da maioria das publicações que mostra a experiência pessoal de um único autor ou mesmo de um pequeno grupo de médicos na aplicação e manejo de complicações com PMMA, os pacientes arrolados neste estudo retrataram complicações advindas de vários profissionais. Muito provavelmente, este universo de médicos apresenta distinto grau de experiência em relação ao método de aplicação, segurança, conhecimento anatômico e possíveis intercorrências em momento indeterminado com este material. A complexa anatomia da face manifestada por sua inervação, musculatura, fisiologia

e vascularização deve ser de domínio completo na aplicação de PP nesta nobre região anatômica. O conhecimento do processo de envelhecimento da face, presença e alterações em compartimentos de gordura, músculos, ligamentos, além de fatores a estes relacionados tornam a aplicação de um PP mais efetivo, seguro e com menor chance de complicações. (87)

Os resultados encontrados no estudo mostraram que as complicações se concentraram principalmente no terço médio e inferior da face, coincidindo com as regiões malar, mandibular e zigomática. O próprio processo de envelhecimento justifica, em parte, este achado. A queda de coxins gordurosos, perda de colágeno e flacidez de estruturas profundas levam a um aspecto triangular da face, com seu ápice situado na porção superior da mesma e base alargada coincidindo com a região mandibular. Nos tratamentos de rejuvenescimento se busca, justamente, inverter este triângulo facial. O preenchimento destas regiões, quando bem sucedido, é capaz de tornar uma face mais jovial através da projeção da região malar, melhora do contorno zigomático e também da mandíbula. Esta realidade vai ao encontro das conclusões do estudo ao evidenciar justamente estas três áreas como as mais comprometidas com complicações. Por isso, o desejo de projetar, modelar e melhorar estas regiões, levando a um aspecto mais jovial, deve ser realizado com prudência e critério, diminuindo a incidência de efeitos indesejados.

Na avaliação do momento de aparecimento das complicações, estas ocorreram de modo precoce, a médio prazo ou mesmo vários anos após sua injeção. O tempo de surgimento das complicações, à semelhança do observado quanto a faixa etária dos pacientes estudados, se mostrou amplo. O tempo mediano de 71 meses com amplitude interquartil de 23 a 132 meses encontrado no estudo é maior do que praticamente todos os estudos já publicados até o momento. A idade de maior incidência de casos foi de 35 anos. O surgimento destas complicações ocorreu de modo precoce, ocorrendo um mês após a injeção inicial, ou bastante tardia, 330 meses após a injeção. Complicações tardias, dez anos ou mais após a injeção inicial de PMMA foram encontradas em 66 pacientes, representando 30,6%. Até o primeiro ano após injeção, 31 (14,8%) pacientes apresentaram complicações. Estes dados demonstraram uma variação muito grande no momento de surgimento das complicações. Muitas surgiram de maneira precoce, outras bastante tardiamente, evidenciando a pouca previsibilidade do momento de ocorrência da complicação. Estes achados justificam e valorizam os achados e objetivos do estudo.

Todos os pacientes avaliados e incluídos no estudo apresentavam algum tipo de complicação. A incidência de granulomas esteve presente na maioria de nossos pacientes. Esta complicação tardia coincide com os relatos da literatura após a injeção de PMMA (82) (73) (75). Os granulomas foram as complicações mais frequentes, diagnosticados em 135 (64,6%) pacientes. Edema, inflamação, alteração funcional, formação de nódulos e neovascularização representaram outros tipos frequentes de complicações relacionadas ao uso de PMMA na face. Apesar de comprovado por avaliação anatomopatológica ou através de alguns exames de imagem, o diagnóstico clínico de granuloma por corpo estranho e o diagnóstico diferencial com nódulos foi observado no estudo. A classificação de nódulos se baseou quando houve aumento de volume localizado, geralmente pequeno, coincidindo com a área da injeção de PMMA e ocorreram em período precoce, geralmente até 2 meses após a injeção. Alguns destes nódulos desapareceram após um período ou mesmo se tornaram persistentes. Responderam de maneira discreta ou sem resposta à injeção local de corticoides e normalmente foram relacionados à aplicação exagerada do PP ou mesmo a seu uso muito superficial em relação aos planos profundos da face. Já os granulomas apresentaram características distintas. Com histórico de aparecimento súbito, geralmente seis ou mais meses após a injeção de PMMA (algumas vezes, porém, bem mais tardiamente), comprometeram ao mesmo tempo praticamente todos os locais onde este material foi injetado. Baseado nestes conceitos, o diagnóstico clínico fundamentado no histórico do paciente e avaliação física, além de exames de imagem, evidenciou a presença de granulomas por corpo estranho.

Na avaliação dos tecidos moles da face em pacientes submetidos à colocação de PP, o exame de ultrassom foi capaz de identificar o tipo de material utilizado no preenchimento ou existência de mais de um tipo de material, seja ele temporário como o ácido hialurônico ou permanente como silicone ou PMMA. De forma semelhante, a tomografia computadorizada e o exame de ressonância magnética demonstraram a presença e localização do produto, evidenciando em alguns casos a ocorrência de granulomas e sua diferenciação com nódulos. Exames de imagem são muito relevantes na identificação, extensão em que o PP está situado, sua profundidade e relação com a pele, subcutâneo, gordura, músculos, ossos, glândulas como a parótida ou submandibular, ductos como o parotídeo ou de Stenon e vasos sanguíneos. A avaliação desta relação anatômica é fundamental no manejo de pacientes portadores de complicações relacionadas à injeção prévia de PMMA na face segundo Mundada e cols. Os autores relatam ser muitas vezes um achado casual a presença de PP em exames como PET-SCAN ou ressonância magnética e que cada material possui aparência e representação

anatômica típicas e próprias nos achados de imagem. Ressaltam a importância do exame no diagnóstico diferencial de manifestações malignas e conclui ser a ressonância magnética uma ferramenta importante no diagnóstico e solução de problemas principalmente em casos mais complexos. (8).

Na avaliação das complicações em relação à área anatômica da face, as três mais frequentemente comprometidas em nosso estudo foram a malar, mandibular e zigomática. Esta distribuição de complicações segundo área de ocorrência na face coincidiu com a maior parte dos relatos na literatura. Quase metade de nossos pacientes avaliados apresentou complicações em pelo menos uma área anatômica da face. As mais frequentes foram a região malar (48,8%), mandibular (47,8%) ou zigomática (43,5%).

A região zigomático-malar, além do contorno mandibular são as regiões anatômicas mais extensas da face se comparadas ao nariz, pálpebras, glabella ou sulcos nasogenianos. Dessa forma, necessitam, via de regra, uma maior quantidade de volume injetado para obter o efeito desejado de preenchimento, contorno ou projeção. Apesar de não ter sido avaliada no estudo em função de suas características, a quantidade de PMMA injetado em cada paciente ou em cada área anatômica isoladamente poderia estar relacionada com a maior ocorrência de complicações nestas três áreas. Apesar do mento ser parte da mandíbula, no desenho deste estudo de complicações relacionadas ao PMMA, esta região foi considerada uma área anatômica única. Sendo assim, apenas as complicações que comprometiam os ramos, ângulo e corpo da mandíbula foram classificadas como desta região, mandíbula. Aquelas que comprometeram a região mentoniana foram classificadas isoladamente, portanto como complicações localizadas no mento. Porém, se somarmos a incidência de complicações no mento 58 ocorrências (27,8) com as encontradas na mandíbula, 100 ocorrências (47,8%), teríamos um total de 158 ocorrências (75,6%). O motivo pelo qual estas áreas foram consideradas de maneira isolada uma da outra é o fato de que na maioria das vezes apenas uma delas foi injetada. Sendo assim, o estudo demonstrou de maneira mais precisa exatamente a região comprometida com a complicação.

Cassuto e cols, avaliando complicações com diferentes produtos permanentes de preenchimento e não apenas PMMA, relatam os sulcos nasolabiais, lábios e região malar como áreas mais comprometidas com complicações. Importante salientar que muitos pacientes portadores de complicações arrolados neste estudo receberam injeção de produtos como o silicone, polímeros de acrílico ou poliacrilamida. Estes tipos de PP foram utilizados de maneira mais frequente na região dos sulcos e lábios em função de apresentarem composição mais

líquida ou em forma de gel, diferentemente do PMMA. Provavelmente também por este motivo, sua extração com o laser se deu de maneira mais fácil do que com o PMMA e a localização das complicações mais comprometidas diferiu daquela encontrada em nosso estudo. Relatam ainda o edema como complicação mais frequente. Esta complicação, edema, foi a segunda mais frequente em nosso estudo, estando presente em 120 (57,4%) pacientes. (88).

Baseado nos métodos diagnósticos incluídos em nosso estudo retrospectivo de série de casos, o granuloma foi o tipo de complicação mais frequente. Em 135 pacientes (64,6%) da população avaliada este tipo de complicação se mostrou presente. Presença de edema e inflação foram também outras complicações frequentes, seguidas de comprometimento funcional de uma ou mais áreas da face. Conforme já mencionado, o surgimento de granulomas após a injeção de PP pode se manifestar muitas vezes de maneira bastante tardia. Sendo assim, o seguimento destes pacientes com um tempo mediano de surgimento de complicações de 71 meses após a injeção inicial de PMMA na face se mostra importante, evidenciando o granuloma como a complicação mais frequente no estudo. Apesar disso, fatores relacionados com o surgimento tardio destes granulomas como a presença de biofilme, manifestações sistêmicas, autoimunes ou hormonais não foram avaliadas.

Chama a atenção nos resultados do estudo, o fato de dois pacientes portadores de condições autoimunes haver desenvolvido granulomas por corpo estranho tardios. A associação entre agentes externos atuando como fatores gatilho e doenças do sistema imune já foi bem descrita na literatura, conhecida como Síndrome ASIA. Dessa forma, é possível supor que provavelmente estes dois casos relatados, um portador de artrite reumatoide e outro com Síndrome de Sjögren, representando 1% da população estudada, tiveram como elemento adjuvante o PMMA. Dessa forma, deve fazer parte integrante da anamnese dos pacientes candidatos ao preenchimento com este material ou com complicações relacionadas a este PP uma criteriosa avaliação clínica e histórico reumatológico. Edema e/ou processo inflamatório recorrente, surgimento de granulomas e alterações clínicas como alterações de vitamina D, aumento de cálcio sérico ou insuficiência da função renal precisam ser sempre avaliados, principalmente nesta classe de pacientes. Isto torna-se fundamental nos casos de utilização de biomateriais permanentes como o PMMA em função de sua imprevisibilidade em relação ao surgimento de complicações e ao tempo de surgimento das mesmas.

Al-Qattan relata o surgimento de granulomas em uma paciente grávida 3 anos após haver aplicado PMMA em cicatrizes de acne (38). Já Rohrich e cols citam a ocorrência de

granulomas de 6 a 24 meses após a aplicação do produto, relacionando-os a provável presença de biofilme (60). Gelfer e cols coincidem com este período entre 6 a 24 meses para o surgimento de granulomas, citando também caso de formação deste evento 10 anos após a aplicação de PMMA (45). Lemperle e cols relatam que a incidência de granulomas varia de 0,01% a 1% em pacientes submetidos à aumento de tecidos moles com os PP em geral (43). Caso de formação de granuloma 4 anos após injeção de PMMA foi publicado por Kim e cols (48). Klein relata um índice de formação severa de granulomas em 9,5% da população estudada. Destes 5,2% necessitaram remoção cirúrgica. (89). Estes relatos evidenciam uma variação muito grande na incidência e período provável ou estimado de surgimento de complicações, principalmente granulomas. O quadro a seguir mostra o momento de ocorrência de granulomas segundo alguns autores. (Quadro 4).

Quadro 4. Tempo de surgimento de granulomas (meses)

Autor	Tempo de surgimento
Al-Qattan	36
Rohrich	6 a 24
Gelfer	6 a 24
Gelfer	120* (1 caso)
Kim	48
Carruthers	24 a 48

* (1 caso)

Apesar do PMMA ser considerado um material seguro de preenchimento facial na maioria dos estudos, vários aspectos relacionados ao uso e complicações com este material aloplástico apresentam, conforme observado, dados destoantes na literatura médica. A complicação tardia mais descrita é a ocorrência de granulomas de corpo estranho. Isto coincide com os achados deste estudo. Não há consenso, entretanto sobre a incidência desta manifestação. A maior parte dos relatos apresenta apenas a experiência pessoal do autor mostrando grande variação de resultados e dados variáveis quanto à incidência de granulomas, provavelmente devido ao fato da população avaliada ser pequena ou os estudos refletirem apenas e experiência pessoal do autor ou, ainda, limitada a pequeno número de profissionais.

Carruthers e cols observam que em muitos casos a ocorrência de granulomas se dá em praticamente todos os locais inicialmente injetados e costuma surgir de modo concomitante

nestas áreas da face. Relatam casos de surgimento da complicação de 2 a 4 anos após a injeção de PMMA. Os achados deste estudo corroboram com o diagnóstico diferencial entre nódulos e granulomas e reforçam o fato da manifestação tardia dos granulomas e seu surgimento concomitante em praticamente todas as regiões injetadas com o PP. (90). Apesar da maior parte da literatura médica abordar as diferentes complicações relacionadas ao uso do PMMA e seu tratamento, são escassos os estudos mostrando relação a variáveis como sexo, faixa etária, quantidade de aplicações e a relação destas variáveis com o tempo de surgimento de complicações. Este fato mostra a carência de um entendimento mais amplo quanto às complicações e outros dados que levem a uma melhor compreensão, prevenção e tratamento destes problemas. (82).

Apesar de não haver sido avaliada na população estudada, sabe-se que a presença de biofilme pode estar relacionada com o surgimento ou manutenção de complicações, se manifestando através de edema, inflamação, deformidade e áreas endurecidas. Os biofilmes podem ser constituídos por bactérias gram-positivas ou gram-negativas, algas, protozoários ou mesmo fungos. São geralmente de difícil controle e resistente ao tratamento com antibióticos. Em tese, o biofilme pode estar presente em qualquer material aloplástico e permanente. Isto vale para os implantes de silicone em mamas, mento ou glúteos, válvulas cardíacas, próteses dentárias e também na presença de PMMA. Nas complicações relacionadas ao uso do PMMA na face, a manifestação clínica através da formação de granulomas, infecção, edema, neoformação vascular, eritema, entre outras, pode estar relacionada com a presença do biofilme. (91).

Segundo Narins e cols, a manipulação, trauma, processo infeccioso ou injeção de outra substância nas proximidades destes implantes pode ativar o biofilme, resultando em um quadro clínico de infecção local, abscesso, celulite, infecção sistêmica, sepse, resposta granulomatosa com formação de granuloma de corpo estranho, nódulos ou resposta inflamatória. Concluem que o biofilme pode ser responsável por muitas das complicações relacionadas aos preenchimentos, muitas delas de surgimento tardio. Segundo estes autores, o biofilme é caracterizado por uma agregação complexa de microrganismos marcados pela excreção de uma matriz extracelular protetora e adesiva. Esse fenômeno permite o desenvolvimento de uma comunidade de microrganismos e mudanças de DNA com heterogeneidade estrutural altamente resistente. A estrutura complexa do biofilme se traduz por um difícil diagnóstico laboratorial. Seu tratamento, da mesma forma, é bastante difícil. Quando presente de modo latente, a infecção por biofilme é caracterizada por baixa resposta do hospedeiro, alta resistência aos

antibióticos e baixa possibilidade de uma cultura positiva. Nos pacientes portadores de granulomas, ainda segundo Narins e cols, as amostras operatórias também costumam ser negativas na cultura. A detecção de biofilme em biópsias requer colorações especiais ou outras reações químicas, sendo na maioria das vezes muito difícil. A presença de biofilme e seu papel como elemento relacionado às complicações no uso de produtos de preenchimento devem ser sempre levados em conta, principalmente em casos de manipulação ou trauma da área ou áreas onde este produto se encontra. A complexa estrutura do biofilme leva a um aumento da resistência à antibióticos. Algumas vezes são necessárias doses altíssimas de um determinado medicamento no tratamento do biofilme. Além disso, a matriz extracelular interfere ativamente na ação dos leucócitos, limitando sua ação de defesa ou mesmo tornando-os ineficazes. (44). Entretanto, o desenho do presente estudo representado por série de casos de indivíduos com complicações já estabelecidas e com um amplo período de seguimento, não contemplou a avaliação do biofilme. Apesar disso, a presença deste fenômeno representa um fator importante nas complicações relacionadas aos PP. Estímulos externos ou mesmo internos podem ativar a população bacteriana presente no biofilme levando a reações indesejadas e complicações. O biofilme pode, ainda, permanecer em estado latente durante anos sem trazer sintomas.

Algumas condições autoimunes também podem estar relacionadas ao surgimento de complicações com o uso do PMMA na face. Schoenfeld e cols descreveram uma síndrome conhecida por ASIA (Síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes) onde agentes externos funcionariam como elementos adjuvantes a processos reacionais, induzindo resposta autoimune. Exemplo destes elementos adjuvantes seriam o PMMA, componentes de vacinas e implantes de silicone. Dois pacientes da população avaliada em nosso estudo eram portadores de alterações autoimunes (Síndrome de Sjögren e artrite reumatoide). Ambos apresentaram complicações manifestadas por granulomas e alterações funcionais. O surgimento destas manifestações coincidiu com o agravamento clínico da doença básica. Isto pode sugerir uma relação entre o PMMA e alterações autoimune. Complicações em pacientes portadores de condições autoimunes e sujeitos à injeção prévia de PMMA já foram descritas por vários autores. Estas manifestações se evidenciaram através de edema recorrente, processo inflamatório intermitente e até alterações clínicas graves como hipercalcemia e insuficiência renal, entre outras. (52)(53)(92).

Outro aspecto importante e não avaliado no estudo foi a marca comercial do PMMA utilizado nos pacientes estudados. Sendo um material produzido e utilizado há muitos anos em vários países e comercializado sob diferentes denominações e formulações, a qualidade do

produto provavelmente apresentou diferenças entre as várias apresentações. Questões como a pureza do material, tamanho das microesferas, homogeneidade do produto, entre outros, representam um papel importante para um tratamento seguro e com menos riscos e efeitos indesejados seja a curto, médio ou longo prazo. Baseado neste aspecto, talvez as apresentações mais antigas, muitas delas já fora do mercado, não apresentassem a qualidade esperada e descrita por autores como Lemperle e cols ou Souza e cols. (16) (81).

Além disso, acredita-se que a indústria farmacêutica atual e os rigorosos controles dos órgãos governamentais responsáveis sejam exigentes, obedeçam a critérios científicos e isentos de interesses no registro, indicação e liberação de uso de medicamentos e produtos, incluindo o PMMA. Porém, se por um lado a qualidade do produto teoricamente tenha sofrido avanços em termos de qualidade, este fato se contrapõe ao aumento de profissionais médicos, muitos deles sem a devida expertise esperada para a realização da injeção segura dos PP e, sobretudo, para a prevenção e manejo das possíveis complicações. Apesar do estudo ter considerado como critério de exclusão a injeção do material realizada por não médicos, é fato hoje no Brasil o grande número de não médicos como odontólogos, biomédicos e outros utilizando PP em pacientes, incluindo o PMMA. Provavelmente parte da população avaliada foi submetida à injeção de PMMA por médico não especialista ou sem a experiência esperada para um tratamento seguro.

O estudo mostrou um tempo médio de surgimento das complicações de 71 meses, praticamente 6 anos após a injeção inicial de PMMA na face. A complicação mais tardia ocorreu após 330 meses. A maioria das publicações na literatura médica mostra surgimento de complicações em período mais precoce (36) (93) (94). É provável que algumas complicações leves ou temporárias tenham também ocorrido nos indivíduos analisados no estudo, porém não relatadas por estes. Também é possível que estes indivíduos somente tenham buscado atendimento especializado quando estas se tornaram mais evidentes, graves, limitantes ou preocupantes. Apesar da maioria das complicações relacionadas ter como diagnóstico principal a anamnese e avaliação clínica do paciente, todos os indivíduos incluídos em nosso estudo foram submetidos a pelo menos um método diagnóstico como exame de ultrassonografia com ou sem doppler, ressonância magnética ou mesmo tomografia computadorizada, tornando o diagnóstico mais preciso. Segundo Skrzypek, principalmente na presença de granulomas e mesmo com exames diagnósticos auxiliares, muitas vezes existe dificuldade em precisar a localização, quantidade e relação anatômica do PP (85). (8) (37). Nos pacientes por nós

avaliados a formação de nódulos dolorosos imediatos esteve provavelmente relacionada a processo infeccioso local. Já nódulos de início tardio provavelmente se deveram a uma infecção por ativação de um biofilme.

A utilização do PMMA como recurso de aumento de volume de partes moles na face, existe há muitos anos. Apesar de vários relatos sobre riscos e complicações a ele relacionadas, este material permanente de preenchimento ainda hoje é utilizado. Consensos publicados na literatura médica demonstram as características, cuidados e detalhes no tratamento. Porém, na maioria dos casos, é mostrada a experiência dos médicos que usam de maneira mais habitual ou frequente este PP na face. Este fato pode levar a uma avaliação equivocada nos índices de complicações pois retrata apenas esta população de pacientes tratados por um grupo de médicos especialistas, portanto com maior domínio da técnica e, em tese, menor chance de complicações (81). No estudo realizado, em função do desconhecimento por parte dos pacientes quanto ao material ou marca comercial utilizada em seu tratamento, algumas vezes injetado há muitos anos, e consequente complicação em tempo variável, não foi possível precisar as características, qualidade e composição do PMMA injetado.

Segundo Narins e cols, em relação à qualidade e composição dos PP, fatores como forma das partículas, sua dimensão, topologia de superfície, composição química, possibilidade de indução à formação de colágeno, dureza, capacidade de metabolização ou degradação devem ser considerados e podem estar relacionados ao comportamento do PP e suas possíveis complicações. Algumas destas características, de fato, podem representar um fator positivo em termos de qualidade e menor chance de complicações. No caso do PMMA, um tamanho adequado e regular nas dimensões das partículas, normalmente variando entre 30 to 50 μm , impediria sua fagocitose, diminuindo a formação de granulomas por corpo estranho e propiciando uma duração prolongada de seu efeito. Partículas grandes apresentam menor chance de migração. Superfícies lisas diminuem o fator irritativo do produto diminuindo a resposta inflamatória. Características elétricas podem estar relacionadas aos efeitos obtidos com o PMMA uma vez que irregularidades em sua superfície poderiam induzir à produção de energia estática, atraindo nano partículas. Mais uma vez fica evidente a dificuldade comprometimento multifatorial na avaliação, diagnóstico e complicações relacionados a este PP (44).

Não encontramos relação entre o número de vezes em que o PP foi aplicado e o tempo de aparecimento de complicações. Importante ressaltar que, em função das características do

estudo, não foi possível avaliar a qualidade e quantidade de material injetado, intervalo de tempo entre aplicações nos pacientes submetidos à duas ou mais injeções ou outras características como a concentração de PMMA utilizado ou tipo de veículo a ele acrescido. Segundo Rohrich e cols e Tomazic-Jezic e cols, aspectos relacionados ao tipo de produto, sua qualidade, homogeneidade, pureza e constância de tamanho de partículas também podem estar relacionados com a ocorrência de efeitos colaterais, sejam eles precoces ou tardios. (95) (25).

Apenas pacientes que tiveram seu tratamento inicial realizado por médicos foram incluídos no estudo. Todos foram, portanto, pacientes externos não tendo sido injetado este material pelo autor do estudo. Porém, não é possível afirmar que todos estes médicos possuíssem experiência no uso do PMMA como PP na face. A falta ou menor conhecimento técnico poderia levar a equívocos quanto à indicação da técnica, local anatômico de injeção inadequada e profundidade não ideal no uso do produto, além de volume injetado maior que o necessário. Conejo e cols associam o surgimento de complicações ao volume exagerado de injeção do PMMA (47).

O fato de um indivíduo haver sido submetido a mais de uma injeção do produto em momentos diferentes não significa obrigatoriamente que tenha sido utilizada uma quantidade maior do mesmo, outro fator que poderia estar associado às complicações. O desenho deste estudo retrospectivo, entretanto, não conseguiu incluir dados de volume injetado na população estudada. De qualquer modo, é interessante o fato de não havermos encontrado relação, a partir da avaliação pelo teste de log-rank, entre as variáveis número de injeções de PMMA na face e o aparecimento de complicações. Apesar de o número de aplicações haver variado de 1 a 5, na comparação das curvas de ocorrência dos eventos, não se evidenciou uma alteração significativa, não mostrando relação entre as variáveis. Portanto, o número de vezes em que o PMMA foi injetado não aumentou nem diminuiu o surgimento das complicações descritas.

As mulheres representaram a maioria dos indivíduos estudados (172 casos, 82,3%). Quando avaliado o momento de ocorrência entre os sexos, entretanto, não houve uma diferença significativa no tempo de surgimento de ocorrência quando comparadas aos homens.

Nácul relata que a idade dos pacientes não muda significativamente a taxa de complicações com PMMA que relata ser de 0,76% (96). Na identificação do momento de surgimento das complicações segundo a faixa etária, os 209 pacientes foram divididos em dois grupos. Foi aplicado o teste de log-rank e observou-se que a população com menos de 50 anos apresentou manifestação de complicação mais precoce do que aquelas com idade maior que 50 anos. Apesar da hipótese de que este grupo de indivíduos mais jovens possa apresentar um

sistema e reação imunológica mais ativos, não foram avaliados fatores relacionados à esta diferença estatística que justificassem este achado.

Diversos tipos de tratamentos têm sido descritos na tentativa de manejo das complicações relacionadas à aplicação de PMMA. Os tratamentos dependem do tipo, momento e gravidade da complicação, além experiência e disponibilidade de recursos técnicos do médico. O estudo demonstrou ser o uso de corticoide injetável o tratamento mais frequente, tendo sido utilizado em 53,1% dos casos. Esta observação coincide com os achados da maior parte das publicações (44). Apesar da injeção local de corticoide apresentar riscos como atrofia do tecido celular subcutâneo e neoformação de vasos, a simplicidade deste recurso de injeção, seu baixo custo e, algumas vezes, rápido efeito, provavelmente fundamentam a opção por este recurso, tornando-o o mais frequente na tentativa de controle das complicações. Christensen, alerta, porém, que injeções intralesionais de corticoides devem ser usadas apenas se o paciente já estiver tomando um antibiótico. Fundamenta sua conclusão afirmando que os esteroides podem acentuar a reação inflamatória, ativando ainda mais o biofilme. (97).

Conejo e cols relatam, além do uso de injeção local de corticoide, a aplicação de 5-FU. Mencionam caso de paciente portadora de granuloma por corpo estranho tratada com injeção local de corticoide. O seguimento de 20 meses não mostrou recidiva do problema neste paciente. Sugerem o uso associado de corticoide com 5-FU, relatando desse modo resultados positivos com menos efeitos colaterais relacionados ao corticoide. (47). O 5-FU foi usado em nosso estudo por 23 (11%) dos pacientes, representando o terceiro recurso mais utilizado no tratamento das complicações. Este antagonista da pirimidina (molécula orgânica presente nos ácidos nucleicos), possui dois metabólitos ativos que inibem a síntese de RNA com consequente diminuição na proliferação de fibroblastos e na formação de colágeno. Estes efeitos mostraram-se especialmente importantes no manejo e controle de granulomas por corpo estranho presentes em reação tardia ao PMMA. A aplicação local de 5-FU apresenta como aspecto positivo o fato de não produzir alguns dos efeitos adversos relacionados à injeção de corticoides como a atrofia de tecidos e formação de novos vasos sanguíneos. O uso desta substância também se mostra útil no tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloideanas, sendo, algumas vezes, associada a outras medicações como a bleomicina ou mesmo corticoides. O uso associado do 5-FU com corticóides injetáveis pode diminuir os efeitos indesejados desta última medicação. Efeitos colaterais relacionados ao 5-FU são raros e principalmente relacionados à inflamação local.

A abordagem dos granulomas representa a complicação tardia de mais difícil manejo. A remoção cirúrgica ou através de outro método, quando possível, costuma diminuir o aspecto

inflamatória e outros sintomas relacionados à presença de biofilme. (54) (46) (41). Em nosso estudo, a abordagem cirúrgica foi realizada em 40 pacientes (19,1%) e representou o segundo recurso mais utilizado no tratamento das complicações relacionadas à injeção do PMMA na face. Apesar de muitas vezes efetiva e resolutiva, este tipo de abordagem pode trazer consigo alguns inconvenientes, riscos e complicações. A rica e complexa anatomia da face associada à presença do PMMA e seus efeitos representam uma dificuldade no procedimento cirúrgico, dissecação dos planos, individualização das áreas comprometidas e a tentativa de remover o produto sem lesar estruturas nobres como nervos, ductos ou vasos. Além disso, apesar de representar um recurso importante no diagnóstico das complicações relacionadas a este biomaterial, os exames imagem podem não mostrar com exata fidelidade a localização, profundidade do material e principalmente sua relação com as estruturas nobres acima citadas.

A colocação prévia de PMMA na face, algumas vezes associada com tentativas prévias de remoção como aspiração ou cirurgia, pode produzir, em função do trauma e resposta inflamatória, fibrose tecidual, aderências ou deslocamento de estruturas anatômicas, além de neoformação de vasos. Estes fatores representam mais um desafio na abordagem cirúrgica destes pacientes. A presença inevitável de cicatrizes em menor ou maior quantidade, extensão e localização pode também levar a mais efeitos indesejáveis como a formação de novas cicatrizes hipertróficas sintomáticas ou mesmo queloides. A remoção cirúrgica de granulomas ou tecidos comprometidos pode, ainda, produzir irregularidades na face muitas vezes de difícil solução. Apesar disso, este recurso representa uma opção efetiva em muitos casos.

No Brasil, o uso do ozônio (ozonioterapia) é considerado um procedimento experimental. Este recurso consiste na administração de gás ozônio, composto por três átomos de oxigênio, nos tecidos. Os efeitos esperados com este recurso seriam ação anti-inflamatória, analgésica e antisséptica, além de melhora do sistema imunológico e da oxigenação dos tecidos. Os tratamentos utilizando a injeção de ozônio somente podem ser realizados baseados em estudos e critérios definidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep). Apesar de até o momento não havermos encontrado nenhuma publicação relacionando seu uso ou benefício nas complicações relacionados ao PMMA, em nosso estudo o tratamento com injeção de ozônio foi relatado por 23 (11%) dos pacientes. Este recurso apresentou de modo surpreendente uma incidência maior do que tratamentos já consagrados na literatura e meio médico como a bichectomia, uso do xilitol, laser ou alopurinol. Apesar de carecer de evidências científicas, o uso do ozônio tem sido defendido por alguns médicos como recurso importante

na recuperação tecidual, sua regeneração e cicatrização. Não foi possível, entretanto, associar uma melhora das complicações com o PMMA na face e o uso deste recurso.

Cassuto e cols, baseados na avaliação de 219 pacientes por eles atendidos e portadores de complicações produzidas por produtos permanentes na face, sugerem algoritmo no manejo destas complicações. As lesões foram avaliadas e classificadas através de ultrassonografia como císticas ou infiltrativas. As primeiras estariam relacionadas à infiltração em quantidade localizada, denominadas “bolus”, enquanto que as infiltrativas corresponderiam a injeções em forma de micro depósitos. A partir do diagnóstico, os autores sugerem o uso isolado de laser intra-lesional do tipo Diodo com comprimento de onda de 808nm nas lesões infiltrativas e, nos casos de lesões císticas, drenagem através de punção percutânea e laser intra-lesional. Alertam para o fato de que o uso de esteroides intra-lesional e 5-FU podem fornecer melhora temporária, mas chama a atenção para um potencial efeito rebote e alterações da pele como atrofia e surgimento de telangiectasias. (98).

Em 2018, Goldman e cols publicam sua experiência com o uso do laser do tipo Nd-YAG com comprimento de onda de 1.064nm aplicado de modo intra-lesional nas complicações relacionadas à injeção prévia de PMMA. Apresentam, na série de casos, resultados obtidos no tratamento com laser em 81 pacientes durante um período de 12 anos. Praticamente todos os pacientes eram portadores de granulomas por corpo estranho produzidos pelo PMMA. Quando utilizado na face, após anestesia local com sedação, uma fina cânula de 1mm de diâmetro contendo fibra ótica em seu interior foi introduzida até o local ou locais comprometidos. Acompanhado por cuidados locais como esfriamento da pele e controle de temperatura cutânea, a energia do laser produziu túneis na região comprometida e fragmentou o material aloplástico que, na sequência, foi aspirado ou removido através de excisão cirúrgica. Estudos histológicos comprovaram a formação dos túneis com o uso do laser que funcionaram como caminhos de clivagem nos tecidos comprometidos, principalmente granulomas. A maior parte dos pacientes apresentou melhora importante com apenas uma sessão de laser intra-lesional, ainda que, quando utilizado em áreas maiores como mamas ou glúteos, mais sessões se mostraram necessárias. As complicações se resumiram na formação de seroma em 4 pacientes e parestesia temporária em 7 casos. Concluem afirmando que a eficácia e segurança obtidas com o uso do laser intra-lesional, além de poucos efeitos colaterais, demonstraram ser esta mais uma opção no manejo dessas complicações. Sugerem possibilidade de uso de maneira isolada ou em combinação com outros tratamentos clássicos como a cirurgia. No ano seguinte, o mesmo autor e cols publicam sua experiência com o uso desta técnica, mostrando suas indicações,

características e resultados na região dos lábios. Mostram o manejo no tratamento de nódulos e granulomas produzidos pelo PMMA e seu tratamento com o laser intra-lesional do tipo Nd-YAG, atuando com comprimento de onda de 1.064nm. Demonstram a segurança do tratamento, resultados efetivos com manutenção da funcionalidade dos lábios. (56) (57).

Schelke e cols publicaram sua experiência com o uso intra-lesional de laser em 240 pacientes portadores de complicações relacionadas a PP. Utilizaram um laser de Diodo com dois comprimentos de onda (810 e 1470nm). Segundo os autores, a energia do laser produziu uma liquefação do PP que foi drenado através de pequena punção no local comprometido. Não foi esclarecido no estudo quais tipos de produtos foram tratados e em que quantidade, apenas caracterizando o PMMA como um material hidrofóbico, assim como o silicone. Porém, relatam uma melhora em 92% dos pacientes, uma resolução das complicações em 9%, enquanto que 3% não obtiveram resposta com o tratamento.(58).

Apesar do uso do laser no tratamento das complicações relacionadas por PMMA já ter sido publicados por alguns autores, este tratamento foi utilizado em nosso estudo de série de casos em apenas 2 pacientes nele incluídos, portanto menos 1% da população estudada. Fatores como publicações ainda escassas e recentes, desconhecimento da tecnologia laser e sua aplicação na medicina ainda restrita a poucas especialidades médicas, disponibilidade apenas em grandes centros urbanos, aliados ao elevado custo dos equipamentos, possivelmente estão relacionados a este restrito número de pacientes submetidos a este tipo de tratamento.

A bichectomia, ou remoção da bola de Bichat foi relatada por 13 (6,2%) dos pacientes estudados. Este coxim gorduroso bucal é constituído por tecido adiposo envolto por uma cápsula fibrosa que impede sua absorção ou metabolização. A bichectomia consiste na remoção cirúrgica, parcial ou total e geralmente bilateral, deste coxim por via intra-oral. O resultado é uma diminuição da projeção e contorno volumétrico do terço médio da face (região zigomática). Apesar de tecnicamente simples quando realizada seguindo critérios anatômicos e cirúrgicos consagrados, este procedimento não é isento de riscos e complicações, algumas delas graves. Em revisão de literatura, Alcântara e cols relatam como complicações de maior complexidade trismo com contração involuntária do músculo masseter, infecção, lesão do ducto parotídeo, hemorragias, paralisia facial, além de edema e hematomas. (99). Matarasso em 1977 descreveu a pseudo herniação a Bola de Bichat como uma protusão da porção inferior desta estrutura com conseqüente deformidade estática. Denominou este achado como bochecha de esquilo pela sua semelhança com o aspecto anatômico desta região no animal. (100). Valente e cols, em estudo transversal e observacional de casos, relacionaram a injeção de PMMA com o

aparecimento desta pseudo herniação. Salientaram a importância desta complicação e seu diagnóstico diferencial com lesões tumorais de glândula salivar e outras massas patológicas. Por outro lado, ressaltaram a importância do diagnóstico prévio de pseudo herniação antes da injeção de PMMA no terço médio da face. No estudo, apenas 22,7% dos pacientes portadores desta alteração foram tratados por médicos. (101).

Apesar de utilizado em toda a face, a injeção de PMMA neste coxim ocorre apenas em caso acidental, fato não identificado na população avaliada. A injeção exagerada em região adjacente ao coxim poderia levar à formação de pseudo herniação, fato igualmente não observado em nosso estudo. Nenhum caso de paralisia facial foi observado. Fístulas encontradas em 4 (1,9%) pacientes estavam localizadas em outras áreas anatômicas e não na região do coxim adiposo de Bichat. O aumento do terço médio da face, observado em 91 (43,5%) dos pacientes esteve relacionado à injeção subcutânea inadequada do PP e não diretamente à sua injeção na Bola de Bichat. Sendo assim, apesar deste procedimento cirúrgico efetivamente ser capaz de diminuir a projeção desta região, ele não atua diretamente na causa da complicação, a presença de PMMA em tecidos adjacentes.

Reisberger descreveu o uso de alopurinol por via oral em doses crescentes durante 4 semanas no tratamento de granulomas por corpo estranho na face produzidas pelo PMMA. O alopurinol é utilizado no tratamento da hiperuricemia e em pacientes com sarcoidose cutânea. Esta droga é uma inibidora da xantina oxidase e atua como eliminadora de radicais livres. Os radicais livres desempenham um papel importante na patogênese das doenças granulomatosas. Baseado nas semelhanças entre sarcoidose e granulomas de corpo estranho, o autor preconizou o uso do alopurinol. Nos casos relatados, observou melhora significativa após 6 semanas de tratamento, e uma regressão quase completa dos granulomas 16 semanas após o início do tratamento. Recomendou o uso desta medicação, evitando a necessidade de injeções de corticosteroides intralesionais e seus potenciais efeitos indesejados. (75). Apenas 3 (1,4%) pacientes em nosso estudo relataram terem usado alopurinol. Não foi observada melhora em nenhum deles.

A prevenção é tão importante quanto o diagnóstico e tratamento das complicações relacionadas ao PMMA. No entanto, este aspecto é pouco relatado na literatura. A seleção do paciente, tipo de material ou materiais a serem injetados e o treinamento do médico representam elementos fundamentais para um tratamento seguro. Kim e cols relatam alguns cuidados visando diminuir os riscos de complicações. Entre estes ressaltam o uso de técnicas consagradas de injeção e antissepsia adequada da região a ser tratada. Além disso, sugerem evitar a injeção

de materiais de preenchimento permanentes hidrofílicos através da mucosa oral ou nasal por serem áreas de alto potencial de contaminação. Preconizam não injetar o material no mesmo local onde exista preenchimento prévio ou em tecidos traumatizados. Acrescentam a estes cuidados evitar injeções de grandes volumes e de maneira muito rápida, diminuindo assim o risco de acidentes vasculares. Concluem alertando sobre o uso de cânulas nos procedimentos, visando diminuir a chance de injeção intravascular acidental. (102).

Algumas áreas da face, em função de características anatômicas e vasculares, apresentam um risco aumentado de injeção acidental intravascular com qualquer PP, incluindo o PMMA. Os principais sinais e sintomas como palidez no local de injeção ou no trajeto vascular e dor intensa imediata ou alguns minutos após a injeção do PP são achados típicos de comprometimento vascular. Estas ocorrências imediatas não foram avaliadas nem incluídas no estudo. Os relatos de complicações mais precoces ocorreram pelo menos um mês após a injeção. Este lapso temporal afasta, portanto, a possibilidade de comprometimento vascular na série de casos estudada, uma vez que esta complicação vascular ocorreria antes deste período de um mês. Na região mandibular, a emergência da artéria submental que tem sua origem na artéria facial, seus ramos para a região mentoniana e anastomoses com a artéria mentoniana, trazem consigo um risco aumentado de injeção intravascular inadvertida. Esta árvore vascular é muitas vezes inconstante, facilitando a punção inadvertida do vaso e conseqüente embolização. Necrose foi encontrada em 6 (2,9%) de nossos pacientes. Em que pese não termos informações quanto ao local de ocorrência, muito provavelmente estas estiveram relacionadas à embolização por PMMA, injeção exagerada deste material produzindo pressão e colapso vascular extrínseco ou, ainda, infecção resultando em necrose tecidual.

Cuidados básicos como conhecimento anatômico, seleção adequada do paciente e do plano de injeção, aliado a técnica adequada como aspiração do êmbolo da seringa antes da injeção o PMMA, certificando-se de não haver ocorrido punção intravascular indesejada são elementos importantes para um tratamento seguro. Além disso, o uso de microcânulas ao invés de agulhas, diminui a chance de traumas, punção ou ruptura acidental da estrutura vascular, diminuindo potenciais complicações relacionadas ao uso deste PP. Somam-se a estes fatores o acompanhamento pós tratamento rigoroso, diagnóstico precoce de problemas e sua abordagem adequada no uso de PMMA na face.

A maior parte das publicações descreve o uso do PMMA na face como sendo um recurso seguro e com baixo índice de complicações. A população por nós avaliada apresentava, em sua

totalidade, complicações pré-existentes decorrentes da injeção prévia deste produto na face. Todos os indivíduos foram representados por pacientes externos e que já apresentavam o desfecho definido, complicações relacionadas à injeção prévia de PMMA na região da face. Apesar da importante casuística de 209 pacientes elencados em nosso estudo, análise detalhada dos tipos de complicações, relação de temporalidade das mesmas, outras variáveis e resultados, os achados do presente estudo não representam uma estimativa do índice de complicações nos pacientes em geral, mas sim na população estudada. Em função de seu delineamento (série de casos), ele não contempla relações de causa efeito. Têm, isso sim, intenção de avaliar esta população restrita, já acometida com problemas relacionados ao uso prévio de PMMA na face. O melhor entendimento dos dados e variáveis como os tipos de complicações, áreas comprometidas e outros analisados pode servir como base para o entendimento dos efeitos adversos relacionados ao PMMA quando injetado na face.

Na avaliação da população arrolada no estudo, a maioria era brasileira. Apenas dois pacientes eram estrangeiros e viviam no exterior. A injeção de PMMA nestes indivíduos foi realizada por médicos em seus países de origem. Estes pacientes, provenientes do exterior, recorreram à clínica pessoal onde o estudo foi realizado apenas para tratar complicação já estabelecida. Isso representou menos de 1% da população avaliada. Sendo assim, é esperado que os resultados representem um reflexo das complicações relacionadas às principais áreas anatômicas tratadas neste país, seguindo os padrões próprios de beleza e estética no Brasil. Provavelmente em função disso, muitas das conclusões sejam diferentes de grande parte das publicações que mostram experiência de pacientes tratados em outros países.

Apesar de não incluídos neste estudo, variáveis como tabagismo, testagem de biomarcadores inflamatórios e anticorpos evidenciando comprometimento ou interação imunológica para determinadas complicações poderiam esclarecer outros fatores potencialmente relacionados aos efeitos indesejados com PMMA. Além disso, a presença de biofilme, intercorrências clínicas, inflamatórias ou infecciosas, qualidade do material ou expertise do médico injetor poderiam estar relacionados com complicações. Mais estudos se mostram necessários para melhor esclarecer as complicações e todos fatores a elas relacionados.

10 CONCLUSÕES

Os resultados encontrados no estudo permitem concluir que o tempo mediano de surgimento das complicações após a injeção inicial de PMMA na face foi de 71 meses. Este tempo se mostrou mais tardio quando comparado a todos os estudos revisados. O momento de surgimento da ocorrência variou de modo muito precoce, apenas um mês após a injeção ou bastante tardio, se evidenciando 330 meses após a injeção do produto.

Na avaliação das áreas mais comprometidas com complicações, a região malar, foi a mais acometida. Nesta região as complicações foram observadas em 48,8% dos pacientes, na região mandibular em 47,8% e na zigomática em 43,5% dos casos. Formação de granuloma por corpo estranho foi a complicação mais observada, ocorrendo em 64,4% dos pacientes avaliados. Se considerarmos o número total ou absoluto das 501 complicações, os granulomas representaram 26,9%. Edema foi a segunda complicação mais frequente, encontrado em 57,4% dos pacientes, seguido de inflamação em 37,3%, alteração funcional em 20,1%, formação de nódulos em 19,1% e neovascularização também em 19,1% dos pacientes.

Injeção de corticoide foi o tratamento mais utilizado, tendo sido realizado por mais da metade da população avaliada, 111 pacientes (53,1%). O segundo recurso mais realizado foi a remoção cirúrgica em 19,1% dos pacientes. Com menor frequência, foram também utilizados no tratamento das complicações a aplicação local de 5-fluorouracil em 11% dos pacientes, aplicação de ozônio em 11%, aspiração em 6,7%, remoção cirúrgica intra-oral da bola de Bichat em 6,2% e xilitol em 3,8% pacientes.

Na avaliação da relação entre o número de injeções de PMMA na face com o aparecimento de complicações, o valor p do teste de log-rank ($p = 0,73$) não foi significativamente estatístico. Portanto não se evidenciou relação entre as variáveis número de aplicações de PMMA e o surgimento de complicações. O número de vezes em que o PMMA foi injetado não aumentou nem diminuiu o surgimento das complicações descritas. Na avaliação segundo o sexo, não foi encontrada diferença entre homens e mulheres no tempo de ocorrência de complicações. Já na comparação de dois grupos avaliando pacientes com idade menor e maior que 50 anos, o valor de $p < 0,001$ evidenciou diferença estatisticamente significativa. Pacientes com idade menor de 50 anos tiveram manifestação de complicações mais precoce do que aquelas de idade maior que 50 anos.

O estudo mostrou dados importantes quanto a incidência, tempo de surgimento, região anatômica comprometida, manejo das complicações, entre outros aspectos relevantes. Apesar de representar apenas uma pequena parcela da população acometida com problemas relacionados à injeção de PMMA na face, os resultados servem como base de conhecimento para uma melhor compreensão destes problemas de difícil previsão e tratamento.

DETALHAMENTO DA EQUIPE

Orientador: Daniel Rodrigo Marinowic; Doutor em Medicina e Ciências da Saúde com área de concentração em Neurociências, Pós-doutorado PNPd/CAPES no Laboratório de Neurociências do Instituto do Cérebro da PUCRS. Professor adjunto da Escola de Medicina da PUCRS. Pesquisador do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital São Lucas da PUCRS e do Fertilitat - Centro de Medicina Reprodutiva.

Alberto Goldman, médico, cirurgião plástico, doutorando do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde.

Coorientadora: Denise Cantarelli Machado; Doutora em Imunologia Molecular na University of Sheffield, Inglaterra. Professora titular da Escola de Medicina da PUCRS. Membro do corpo docente dos PPGs em Gerontologia Biomédica e Medicina e Ciências da Saúde e coordenadora dos laboratórios de Biologia Celular e Molecular e o Centro de Terapia Celular do InsCer.

ORÇAMENTO FINANCEIRO E FONTE DE FINANCIAMENTO

O estudo não careceu de financiamento. Os custos para execução do projeto foram aportados pelo próprio pesquisador.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001

REFERÊNCIAS

1. Heidekrueger PI, Juran S, Ehrl D, Aung T, Tanna N, Broer PN. Global aesthetic surgery statistics: a closer look. *J Plast Surg Hand Surg* [Internet]. 2017 Jul 4;51(4):270–4. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2000656X.2016.1248842>
2. National Databank Aesthetic Plastic Surgery [Internet]. statistics 2020. 2020. Available from: <https://cdn.surgery.org/media/statistics/aestheticplasticsurgerynationaldatabank-2020stats.pdf>
3. International Society of Aesthetic Plastic Surgery. ISAPS INTERNATIONAL SURVEY ON [Internet]. 2019. Available from: www.isaps.org
4. Kontis TC. Contemporary Review of Injectable Facial Fillers. *JAMA Facial Plast Surg* [Internet]. 2013 Jan 1;15(1):58. Available from: <http://archfaci.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamafacial.2013.337>
5. Wollina U. Facial rejuvenation for middle-aged women: a combined approach with minimally invasive procedures. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2010 Sep;293. Available from: <http://www.dovepress.com/facial-rejuvenation-for-middle-aged-women-a-combined-approach-with-min-peer-reviewed-article-CIA>
6. ROHRICH RJ, NGUYEN AT, KENKEL JM. Lexicon for Soft Tissue Implants. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2009 Oct;35(Supplement 2):1605–11. Available from: <https://journals.lww.com/00042728-200910002-00003>
7. Bagal A, Dahiya R, Tsai V, Adamson PA. Clinical Experience With Polymethylmethacrylate Microspheres (Artecoll) for Soft-Tissue Augmentation. *Arch Facial Plast Surg* [Internet]. 2007 Jul 1;9(4):275–80. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1001/archfaci.9.4.275>
8. Mundada P, Kohler R, Boudabbous S, Toutous Trelu L, Platon A, Becker M. Injectable facial fillers: imaging features, complications, and diagnostic pitfalls at MRI and PET CT. *Insights Imaging* [Internet]. 2017 Dec 4;8(6):557–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13244-017-0575-0>
9. Fagien S, Klein AW. A Brief Overview and History of Temporary Fillers: Evolution, Advantages, and Limitations. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2007 Nov;120(Supplement):8S-16S. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-200711001-00004>
10. Zhong SP, Campoccia D, Doherty PJ, Williams RL, Benedetti L, Williams DF. Biodegradation of hyaluronic acid derivatives by hyaluronidase. *Biomaterials* [Internet]. 1994 Apr;15(5):359–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0142961294902488>
11. Medeiros CCG, Cherubini K, Salum FG, De Figueiredo MAZ. Complications after polymethylmethacrylate (PMMA) injections in the face: A literature review. *Gerodontology*. 2014 Dec 1;31(4):245–50.

12. Vargas KF, Borghetti RL, Moure SP, Salum FG, Cherubini K, de Figueiredo MAZ. Use of polymethylmethacrylate as permanent filling agent in the jaw, mouth and face regions - implications for dental practice. *Gerodontology* [Internet]. 2012 Jun;29(2):e16–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1741-2358.2011.00479.x>
 13. da Costa Miguel MC, Nonaka CFW, dos Santos JN, Germano AR, de Souza LB. Oral foreign body granuloma: unusual presentation of a rare adverse reaction to permanent injectable cosmetic filler. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2009 Apr;38(4):385–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0901502709000356>
 14. Lemperle G. PMMA Microspheres for Intradermal Implantation: Part I. Animal Research. *Ann Plast Surg*. 1991;26(1):57–63.
 15. Lemperle G, Hazan-Gaúthier N, Lemperle M. PMMA Microspheres (Artecoll) for Skin and Soft-Tissue Augmentation. Part II. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1995 Sep;96(3):627–34. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-199509000-00015>
 16. Lemperle G, Morhenn VB, Pestonjamas V, Gallo RL. Migration Studies and Histology of Injectable Microspheres of Different Sizes in Mice. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2004 Apr;113(5):1380–90. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-200404150-00009>
 17. Parida P, Behera A, Chandra Mishra S. Classification of Biomaterials used in Medicine. *Int J Adv Appl Sci* [Internet]. 2012 Sep 1;1(3). Available from: <http://www.iaesjournal.com/online/index.php/IJAAS/article/view/882>
 18. Nácúl AM. Contour of the Lower Third of the Face Using an Intramuscularly Injectable Implant. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2005 Aug 1;29(4):222–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00266-004-1023-3>
 19. Fischer J, Metzler G, Schaller M. Cosmetic Permanent Fillers for Soft Tissue Augmentation. *Arch Dermatol* [Internet]. 2007 Apr 1;143(4). Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.143.4.507>
 20. Casavantes L, Lemperle G, Morales P. Penile Girth Enhancement With Polymethylmethacrylate-Based Soft Tissue Fillers. *J Sex Med* [Internet]. 2016 Sep;13(9):1414–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743609516302995>
 21. Serra MS, Gonçalves LZ, Ramos-e-Silva M. Soft tissue augmentation with PMMA-microspheres for the treatment of HIV-associated buttock lipodystrophy. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2015 Mar 22;26(4):279–84. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462414536878>
 22. Lemperle G, Knapp TR, Sadick NS, Lemperle SM. ArteFill® Permanent Injectable for Soft Tissue Augmentation: I. Mechanism of Action and Injection Techniques. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2010 Jun 29;34(3):264–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00266-009-9413-1>
-

23. Lemperle G, Romano JJ, Busso M. Soft Tissue Augmentation With Artecoll: 10-Year History, Indications, Techniques, and Complications. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2003 Jun;29(6):573–87. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1524-4725.2003.29140.x>
 24. Ersek RA, Gregory SR, Salisbury A V. Bioplastique at 6 Years: Clinical Outcome Studies. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1997 Nov;100(6):1570–4. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-199711000-00031>
 25. Tomazic-Jezic VJ, Merritt K, Umbreit TH. Significance of the type and the size of biomaterial particles on phagocytosis and tissue distribution. *J Biomed Mater Res* [Internet]. 2001 Jun 15;55(4):523–9. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-4636\(20010615\)55:4%3C523::AID-JBM1045%3E3.0.CO;2-G](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-4636(20010615)55:4%3C523::AID-JBM1045%3E3.0.CO;2-G)
 26. Silva MTT, Curi AL. Blindness and total ophthalmoplegia after aesthetic polymethylmethacrylate injection: case report. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2004 Sep;62(3b):873–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2004000500025&lng=en&tlng=en
 27. Limongi RM, Tao J, Borba A, Pereira F, Pimentel AR, Akaishi P, et al. Complications and Management of Polymethylmethacrylate (PMMA) Injections to the Midface. *Aesthetic Surg J* [Internet]. 2016 Feb;36(2):132–5. Available from: <https://academic.oup.com/asj/article-lookup/doi/10.1093/asj/sjv195>
 28. De Castro ACB, Collares MVM, Portinho CP, Dias PC, Pinto RDA. Extensive facial necrosis after infiltration of polymethylmethacrylate. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73(6):850.
 29. Salles AG, Lotierzo PH, Gemperli R, Besteiro JM, Ishida LC, Gimenez RP, et al. Complications after polymethylmethacrylate injections: Report of 32 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2008 May;121(5):1811–20.
 30. Wollina, Goldman. Minimally invasive aesthetic procedures in young adults. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2011 Mar;19. Available from: <http://www.dovepress.com/minimally-invasive-aesthetic-procedures-in-young-adults-peer-reviewed-article-CCID>
 31. Grippaudo FR, Di Girolamo M, Mattei M, Pucci E, Grippaudo C. Diagnosis and management of dermal filler complications in the perioral region. *J Cosmet Laser Ther* [Internet]. 2014 Oct 13;16(5):246–52. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14764172.2014.946048>
 32. Ginat DT, Schatz CJ. Imaging Features of Midface Injectable Fillers and Associated Complications. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2013 Aug;34(8):1488–95. Available from: <http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A3161>
 33. Park TH, Seo SW, Kim J-K, Chang CH. Clinical Experience with Polymethylmethacrylate Microsphere Filler Complications. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2012 Apr 10;36(2):421–6. Available from:
-

- <http://link.springer.com/10.1007/s00266-011-9803-z>
34. Park TH, Yeo KK, Seo SW, Kim J, Lee JH, Park JH, et al. Clinical experience with complications of hand rejuvenation. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* [Internet]. 2012 Dec;65(12):1627–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S174868151200335X>
 35. da Costa Miguel MC, Nonaka CFW, dos Santos JN, Germano AR, de Souza LB. Oral foreign body granuloma: unusual presentation of a rare adverse reaction to permanent injectable cosmetic filler. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38(4):385–7.
 36. Kadouch JA, Kadouch DJ, Fortuin S, van Rozelaar L, Karim RB, Hoekzema R. Delayed-onset complications of facial soft tissue augmentation with permanent fillers in 85 patients. *Dermatol Surg* [Internet]. 2013 Oct;39(10):1474–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24090257>
 37. Kadouch JA, Tutein Nolthenius CJ, Kadouch DJ, van der Woude H-J, Karim RB, Hoekzema R. Complications After Facial Injections With Permanent Fillers: Important Limitations and Considerations of MRI Evaluation. *Aesthetic Surg J* [Internet]. 2014 Aug 1;34(6):913–23. Available from: <https://academic.oup.com/asj/article/34/6/913/2801498>
 38. Al-Qattan MM. Late Artercoll Granulomas Aggravated by Pregnancy. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2007 May;58(5):592. Available from: <https://journals.lww.com/00000637-200705000-00033>
 39. DeLorenzi C. Complications of Injectable Fillers, Part 2: Vascular Complications. *Aesthetic Surg J* [Internet]. 2014 May 1;34(4):584–600. Available from: <https://academic.oup.com/asj/article/34/4/584/2801399>
 40. Wortsman X. Identification and Complications of Cosmetic Fillers. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2015 Jul;34(7):1163–72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.7863/ultra.34.7.1163>
 41. De Boulle K. Management of complications after implantation of fillers. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2004 Jan;3(1):2–15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1473-2130.2004.00058.x>
 42. CASSUTO D, MARANGONI O, DE SANTIS G, CHRISTENSEN L. Advanced Laser Techniques for Filler-Induced Complications. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2009 Oct;35(Supplement 2):1689–95. Available from: <https://journals.lww.com/00042728-200910002-00016>
 43. Lemperle G, Rullan PP, Gauthier-Hazan N. Avoiding and Treating Dermal Filler Complications. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2006 Sep;118(Suppl):92S-107S. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-200609011-00014>
 44. NARINS RS, COLEMAN WP, GLOGAU RG. Recommendations and Treatment Options for Nodules and Other Filler Complications. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2009 Oct;35(Supplement 2):1667–71. Available from: <https://journals.lww.com/00042728-200910002-00013>
-

-
45. GELFER A, CARRUTHERS A, CARRUTHERS J, JANG F, BERNSTEIN SC. The Natural History of Polymethylmethacrylate Microspheres Granulomas. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2007 May;33(5):614–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1524-4725.2007.33123.x>
 46. COHEN JL. Understanding, Avoiding, and Managing Dermal Filler Complications. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2008 Jun;34(s1):S92–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1524-4725.2008.34249.x>
 47. CONEJO-MIR JS, SANZ GUIRADO S, ANGEL MUNOZ M. Adverse Granulomatous Reaction to Artecoll Treated by Intralesional 5-Fluorouracil and Triamcinolone Injections. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2006 Aug;32(8):1079–82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1524-4725.2006.32117.x>
 48. Kim K-J, Lee H-W, Lee M-W, Choi J-H, Moon K-C, Koh J-K. Artecoll Granuloma: A Rare Adverse Reaction Induced by Microimplant in the Treatment of Neck Wrinkles. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2004 Apr;30(4):545–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1524-4725.2004.30174.x>
 49. Woodward J, Khan T, Martin J. Facial Filler Complications. *Facial Plast Surg Clin North Am* [Internet]. 2015 Nov;23(4):447–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1064740615000814>
 50. Hindi SM, Wang Y, Jones KD, Nussbaum JC, Chang Y, Masharani U, et al. A Case of Hypercalcemia and Overexpression of CYP27B1 in Skeletal Muscle Lesions in a Patient with HIV Infection After Cosmetic Injections with Polymethylmethacrylate (PMMA) for Wasting. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2015 Dec 8;97(6):634–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00223-015-0048-8>
 51. Negri AL, Rosa Diez G, Del Valle E, Piulats E, Greloni G, Quevedo A, et al. Hypercalcemia secondary to granulomatous disease caused by the injection of methacrylate: a case series. *Clin Cases Miner Bone Metab* [Internet]. 2014 Jan;11(1):44–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002879>
 52. Goldman A, Staub H, Wollina U. HYPERCALCEMIA DUE TO POLYMETHYLMETHACRYLATE INJECTIONS? (LITERATURE REVIEW AND CASE REPORTS). *Georgian Med News* [Internet]. 2018 Sep;(282):17–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30358533>
 53. Manfro AG, Lutzky M, Dora JM, Kalil MAS, Manfro RC. Case reports of hypercalcemia and chronic renal disease due to cosmetic injections of polymethylmethacrylate (PMMA). *Brazilian J Nephrol* [Internet]. 2021 Jun;43(2):288–92. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002021000200288&tlng=en
 54. Wolfram D, Tzankov A, Piza-Katzer H. Surgery for Foreign Body Reactions due to Injectable Fillers. *Dermatology* [Internet]. 2006;213(4):300–4. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/96193>
 55. Francis NC, Yao W, Grundfest WS, Taylor ZD. Laser-Generated Shockwaves as a Treatment to Reduce Bacterial Load and Disrupt Biofilm. *IEEE Trans Biomed Eng*
-

- [Internet]. 2017 Apr;64(4):882–9. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/7492180/>
56. Goldman A, Wollina U. Intralesional Neodymium YAG laser to Treat Complications of Polymethylmethacrylate. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2018 Sep 23;6(9):1636–41. Available from: <https://spiroski.migration.publicknowledgeproject.org/index.php/mjms/article/view/oamjms.2018.348>
 57. Goldman A, Wollina U. Polymethylmethacrylate-induced nodules of the lips: Clinical presentation and management by intralesional neodymium:YAG laser therapy. *Dermatol Ther* [Internet]. 2019;32(1):e12755. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30285309>
 58. Schelke LW, Decates TS, van der Lugt CIM, Pelzer L, de Mey G, Velthuis PJ. Intralesional Laser Treatment for Dermal Filler Complications. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2018 Jun;141(6):1361–9. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-201806000-00010>
 59. Rivers JK, Labonté-Truong N, Richer V. Adjuvant Use of a 1,064 nm Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet Laser for the Management of Refractory Late-Onset Nodules Related to Polymethylmethacrylate Fillers. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2020 Jan 21; Publish Ah. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/DSS.0000000000002301>
 60. Rohrich RJ, Monheit G, Nguyen AT, Brown SA, Fagien S. Soft-tissue filler complications: the important role of biofilms. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2010 Apr;125(4):1250–6. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-201004000-00028>
 61. Rofagha S, Seiff SR. Long-Term Results for the Use of Gold Eyelid Load Weights in the Management of Facial Paralysis. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2010 Jan;125(1):142–9. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-201001000-00018>
 62. Goldwyn RM. The Paraffin Story. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1980 Apr;65(4):517–24. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-198004000-00024>
 63. Glicenstein J. Les premiers « fillers », vaseline et paraffine. Du miracle à la catastrophe. *Ann Chir Plast Esthétique* [Internet]. 2007 Apr;52(2):157–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0294126006000549>
 64. UCHIDA Y, YOSHII N, KUBO H, KANZAKI T, KANEKURA T. Facial paraffinoma after cosmetic paraffin injection. *J Dermatol* [Internet]. 2007 Nov;34(11):798–800. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1346-8138.2007.00388.x>
 65. Di Benedetto G, Pierangeli M, Scalise A, Bertani A. Paraffin Oil Injection in the Body: An Obsolete and Destructive Procedure. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2002 Oct;49(4):391–6. Available from: <http://journals.lww.com/00000637-200210000-00010>
-

-
66. Chasan PE. The History of Injectable Silicone Fluids for Soft-Tissue Augmentation. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2007 Dec;120(7):2034–40. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-200712000-00037>
 67. Ficarra G, Mosqueda-Taylor A, Carlos R. Silicone granuloma of the facial tissues: A report of seven cases. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* [Internet]. 2002 Jul;94(1):65–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079210402000525>
 68. Saúde M da. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA CONJUNTA SAS SVS Nº 01, DE 20 JANEIRO DE 2009.
 69. CLARKE EG. In vitro aspects of metallic corrosion in tissue fluids. *Proc R Soc Med* [Internet]. 1953 Aug;46(8):641–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13088859>
 70. Murray CA, Zloty D, Warshawski L. The Evolution of Soft Tissue Fillers in Clinical Practice. *Dermatol Clin* [Internet]. 2005 Apr;23(2):343–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733863504000956>
 71. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Lemperle M. PMMA-Microspheres (Artecoll) for Long-Lasting Correction of Wrinkles: Refinements and Statistical Results. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 1998 Sep 1;22(5):356–65. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s002669900217>
 72. Ministério da Saúde. Anvisa esclarece sobre indicações do PMMA [Internet]. 2018 [cited 2021 Jun 23]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/anvisa-esclarece-sobre-indicacoes-do-pmma>
 73. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M, Eisemann-Klein M, Zimmermann U, Duffy DM. Foreign Body Granulomas after All Injectable Dermal Fillers: Part 1. Possible Causes. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2009 Jun;123(6):1842–63. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-200906000-00029>
 74. Pollack S V. Some New Injectable Dermal Filler Materials: Hylaform, Restylane, and Artecoll. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 1999 Dec 5;3(4_suppl):S4-27-S4-35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11749897>
 75. Reisberger E-M, Landthaler M, Wiest L, Schröder J, Stolz W. Foreign Body Granulomas Caused by Polymethylmethacrylate Microspheres. *Arch Dermatol* [Internet]. 2003 Jan 1;139(1):17. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/479114>
 76. BACHMANN F, ERDMANN R, HARTMANN V, WIEST L, RZANY B. The Spectrum of Adverse Reactions After Treatment with Injectable Fillers in the Glabellar Region. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2009 Oct;35(Supplement 2):1629–34. Available from: <https://journals.lww.com/00042728-200910002-00007>
 77. Solomon P, Sklar M, Zener R. Facial soft tissue augmentation with Artecoll® : A review of eight years of clinical experience in 153 patients. *Can J Plast Surg* [Internet]. 2012 Feb 1;20(1):28–32. Available from:
-

- <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/229255031202000110>
78. Cohen S, Dover J, Monheit G, Narins R, Sadick N, Werschler WP, et al. Five-Year Safety and Satisfaction Study of PMMA–Collagen in the Correction of Nasolabial Folds. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2015 Dec;41(Supplement 1):S302–13. Available from: <https://journals.lww.com/00042728-201512001-00005>
 79. Lam SM. Periocular Injectables with Hyaluronic Acid and Polymethyl Methacrylate Using Microcannulas. In: *Pearls and Pitfalls in Cosmetic Oculoplastic Surgery* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2015. p. 491–5. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-1544-6_150
 80. Loda G, Papaiordanou F, Mesquita Filho JJT de, Bravo BSF, Abreu L de, Cuzzi T. Surgical approach to multiple foreign body granulomas (PMMA). *Surg Cosmet Dermatology* [Internet]. 2016;8(4). Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/scd1984-8773.201684793>
 81. Blanco Souza TA, Colomé LM, Bender EA, Lemperle G. Brazilian Consensus Recommendation on the Use of Polymethylmethacrylate Filler in Facial and Corporal Aesthetics. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2018 Oct 5;42(5):1244–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00266-018-1167-1>
 82. Paulucci BP. PMMA Safety for Facial Filling: Review of Rates of Granuloma Occurrence and Treatment Methods. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2020 Feb 21;44(1):148–59. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00266-019-01522-2>
 83. Wollina U, Goldman A. Facial vascular danger zones for filler injections. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020 Nov 18;33(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14285>
 84. Nie F, Xie H, Wang G, An Y. Risk Comparison of Filler Embolism Between Polymethyl Methacrylate (PMMA) and Hyaluronic Acid (HA). *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2019 Jun 1;43(3):853–60. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00266-019-01320-w>
 85. Skrzypek E, Mlosek RK. High frequency ultrasound assessment of labial glands simulating small nodules or granulomas after lip augmentation. *J Ultrason* [Internet]. 2020 Dec 18;20(83):261–7. Available from: <http://nowa.jultrason.pl/index.php/issues/volume-20-no-83/high-frequency-ultrasound-assessment-of-labial-glands-simulating-small-nodules-or-granulomas-after-lip-augmentation>
 86. SCHELKE LW, VAN DEN ELZEN HJ, ERKAMP PPM, NEUMANN HAM. Use of Ultrasound to Provide Overall Information on Facial Fillers and Surrounding Tissue. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2010 Nov;36(Suppl 3):1843–51. Available from: <https://journals.lww.com/00042728-201011003-00009>
 87. COLEMAN S, GROVER R. The anatomy of the aging face: Volume loss and changes in 3-dimensional topography. *Aesthetic Surg J* [Internet]. 2006 Jan;26(1):S4–9. Available from: <https://academic.oup.com/asj/article->
-

- lookup/doi/10.1016/j.asj.2005.09.012
88. Cassuto D, Pignatti M, Pacchioni L, Boscaini G, Spaggiari A, De Santis G. Management of Complications Caused by Permanent Fillers in the Face: A Treatment Algorithm. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2016 Aug;138(2):215e-27e. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-201608000-00012>
 89. Klein AW. Soft tissue augmentation 2006: filler fantasy. *Dermatol Ther* [Internet]. 2006 May;19(3):129–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1529-8019.2006.00066.x>
 90. Carruthers A, Carruthers JDA. Polymethylmethacrylate Microspheres/Collagen as a Tissue Augmenting Agent: Personal Experience over 5 Years. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2005 Nov;31:1561–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.2310/6350.2005.31242>
 91. Saththianathan M, Johani K, Taylor A, Hu H, Vickery K, Callan P, et al. The Role of Bacterial Biofilm in Adverse Soft-Tissue Filler Reactions. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2017 Mar;139(3):613–21. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-201703000-00023>
 92. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. ‘ASIA’ – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* [Internet]. 2011 Feb;36(1):4–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841110000788>
 93. Limongi RM, Tao J, Borba A, Pereira F, Pimentel AR, Akaishi P, et al. Complications and Management of Polymethylmethacrylate (PMMA) Injections to the Midface. *Aesthetic Surg J* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2020 Sep 15];36(2):132–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26446059/>
 94. SOUZA RN DE, MENDOÇA SDG, ALENCAR EC, FRANÇA ALDA, ARAÚJO ÊG DE, LEITE LADS. Late complication of cutaneous filling after a facelift: a case report. *Rev Bras Cir Plástica – Brazilian J Plast Sugery* [Internet]. 2016;31(2):269–72. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2177-1235.2016RBCP0043>
 95. Rohrich RJ, Monheit G, Nguyen AT, Brown SA, Fagien S. Soft-Tissue Filler Complications: The Important Role of Biofilms. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2010 Apr;125(4):1250–6. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-201004000-00028>
 96. Nácul AM. *Bioplastia a Plástica Interativa*. 1ª. São Paulo: Livraria Santos Editora Ltda; 2007. 277 p.
 97. CHRISTENSEN LH. Host Tissue Interaction, Fate, and Risks of Degradable and Nondegradable Gel Fillers. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2009 Oct;35(Supplement 2):1612–9. Available from: <https://journals.lww.com/00042728-200910002-00004>
 98. Cassuto D, Pignatti M, Pacchioni L, Boscaini G, Spaggiari A, De Santis G. Management of Complications Caused by Permanent Fillers in the Face. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2016 Aug;138(2):215e-227e. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-201608000-00012>
-

99. Alcântara MT, Ribeiro NR, Abreu DF. Complications associated with bichectomy surgery: a literature review. *Minerva Dent oral Sci* [Internet]. 2021 Aug;70(4):155–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33138350>
 100. Matarasso A. Pseudoherniation of the Buccal Fat Pad: A New Clinical Syndrome. *Plast & Reconst Surg* [Internet]. 1997 Sep;100(3):723–30. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-199709000-00030>
 101. Valente DS, Zanella RK, Pires JA, Borille G. Pseudoherniação da bolsa de gordura bucal após infiltração de polimetilmetacrilato: uma nova complicação de implante injetável de materiais aloplásticos. *Arq Catarinenses Med*. 2014;43(1):68–70.
 102. Kim JH, Ahn DK, Jeong HS, Suh IS. Treatment Algorithm of Complications after Filler Injection: Based on Wound Healing Process. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2014;29(Suppl 3):S176. Available from: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2014.29.S3.S176>
-

ANEXOS

ANEXO A – DOCUMENTO UNIFICADO REFERENTE AO PROJETO DE PESQUISA**SIPESQ**

Sistema de Pesquisas da PUCRS

Porto Alegre, 9 de outubro de 2019.

Documento unificado referente ao projeto de pesquisa:

9587 - ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES RELACIONADAS A INJEÇÃO DE PMMA (POLIMETILMETACRILATO) NA FACE E ESTIMATIVA DE TEMPO DE SURGIMENTO CONFORME REGIÃO ANATÔMICA COMPROMETIDA

Este documento unificado é composto por:

<i>Arquivos</i>	<i>Página</i>
- Carta de Aprovação da Comissão Científica	2
- Projeto	3
- Orçamento	22

**SIPESQ**Sistema de Pesquisas da PUCRS

Código SIPESQ: 9587

Porto Alegre, 9 de outubro de 2019.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES RELACIONADAS A INJEÇÃO DE PMMA (POLIMETILMETACRILATO) NA FACE E ESTIMATIVA DE TEMPO DE SURGIMENTO CONFORME REGIÃO ANATÔMICA COMPROMETIDA". Este projeto necessita da apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Toda a documentação anexa deve ser idêntica à documentação enviada ao CEP, juntamente com o Documento Unificado gerado pelo SIPESQ.

Atenciosamente,

Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Análise das complicações e estimativa de tempo de surgimento de lesões pelo uso de preenchimento PMMA (polimetilmetacrilato) no rosto

Pesquisador: Daniel Rodrigo Marinowic

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 26778719.3.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.786.448

Apresentação do Projeto:

A busca por procedimentos minimamente invasivos para o rejuvenescimento e remodelação da face tem sido crescente nos últimos anos. Neste contexto, a aplicação de PMMA representa uma das opções e ganhou muita popularidade. Este polímero é composto por microesferas de tamanho variável e dispersas em algum veículo como colágeno ou ácido hialurônico. O PMMA é considerado um produto de preenchimento permanente.

Apesar da aparente simplicidade técnica de aplicação, as complicações relacionadas a este procedimento, principalmente na face, também têm crescido e são, na maioria das vezes, graves, de difícil tratamento e aparecimento incerto. Em estudo descritivo de casos de uma população restrita (observacional), avaliaremos indivíduos portadores de complicações relacionadas à aplicação de PMMA (na face). Serão estudados, em período determinado, pacientes que buscaram tratamento em clínica privada. Serão descritas e analisadas as seguintes variáveis: sexo, idade, quantidade de vezes que foi aplicado o material, tempo desaparecimento da complicação, tipo s de complicação e suas localizações, área injetada que mais complicou e tratamentos prévios destas complicações. Baseado nestes dados tentaremos estimar o tempo provável de surgimento das complicações após a aplicação inicial de PMMA conforme área facial em que este material foi injetado. Além disso, avaliaremos se indivíduos submetidos à aplicação de PMMA na região mandibular apresentam complicações mais precoces que aqueles que aplicam em outras áreas da face.

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 3.786.448

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar retrospectivamente o histórico de indivíduos portadores de complicações relacionadas à injeção de PMMA na face quanto aos aspectos de localização destas complicações e tempo de surgimento após injeção inicial.

Objetivo Secundário:

Identificar as áreas mais comumente envolvidas com complicações relacionadas à aplicação de polimetilmetacrilato na face. Avaliar os tipos de complicações e suas localizações, os tratamentos mais realizados na tentativa de melhorar estas complicações e se indivíduos que aplicam PMMA na região mandibular apresentam complicações mais precoces que aqueles que aplicam em outras áreas da face.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos da pesquisa são mínimos pois trata-se de estudo descritivo, retrospectivo de casos de uma população restrita de indivíduos já tratados.

São pacientes portadores de complicações preexistentes relacionadas à aplicação de PMMA na face. Nenhuma ação invasiva ou terapêutica será aplicada aos indivíduos.

Benefícios:

A avaliação epidemiológica dos parâmetros e esclarecimentos dos desfechos propostos no estudo poderão servir de base para uma melhor compreensão das complicações relacionadas à injeção de PMMA na face.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão de acordo.

Recomendações:

Nas informações básicas da Plataforma Brasil no item: "Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?" Substituir o "Não" pelo "Sim", uma vez que será realizada a revisão de prontuários.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado com recomendação.

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 3.786.448

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa Análise das complicações e estimativa de tempo de surgimento de lesões pelo uso de preenchimento PMMA (polimetilmetacrilato) no rosto proposto pelo pesquisador Daniel Rodrigo Marinowic com número de CAAE 26778719.3.0000.5336.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1471290.pdf	09/12/2019 09:25:35		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_resposta_CEP.pdf	09/12/2019 09:25:06	Daniel Rodrigo Marinowic	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Aprovacao_da_Comissao_Cientifica.pdf	14/11/2019 10:26:19	Daniel Rodrigo Marinowic	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Documento_Unificado_do_Projeto_de_Pesquisa.pdf	14/11/2019 10:25:56	Daniel Rodrigo Marinowic	Aceito
Outros	Link_do_Curriculo_Lattes_Projeto_PMMA.pdf	13/11/2019 15:33:00	Daniel Rodrigo Marinowic	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_de_Encaminhamento_Projeto_PMMA.pdf	13/11/2019 15:27:58	Daniel Rodrigo Marinowic	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Chefe_Servico_Projeto_PMMA.pdf	13/11/2019 15:27:38	Daniel Rodrigo Marinowic	Aceito
Orçamento	Orcamento_Projeto_PMMA.pdf	13/11/2019 15:26:39	Daniel Rodrigo Marinowic	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD_Projeto_PMMA.pdf	13/11/2019 15:21:03	Daniel Rodrigo Marinowic	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PMMA.pdf	13/11/2019 15:19:57	Daniel Rodrigo Marinowic	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_PB_assinada.pdf	13/11/2019 15:15:15	Daniel Rodrigo Marinowic	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 3.786.448

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 20 de Dezembro de 2019

Assinado por:

**Paulo Vinicius Sporleder de Souza
(Coordenador(a))**

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

APÊNDICES

APÊNDICE A - ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO EM REVISTA INDEXADA

doi:10.3884/JDD.6550

NOVEMBER 2021

1161

VOLUME 20 • ISSUE 11

COPYRIGHT © 2021

ORIGINAL ARTICLE

JOURNAL OF DRUGS IN DERMATOLOGY

Laser in the Treatment of Granulomas on the Nose Produced by Polymethylmethacrylate: A Case Series

Alberto Goldman MD,^a Uwe Wollina MD,^bDenise Cantrelli Machado PhD,^c Daniel Rodrigo Marionwic PhD^d^aPontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil^bDepartment of Dermatology and Allergology, Städtisches Klinikum Dresden, Dresden, Germany^cPreclinical Research Center of Brain Institute of Rio Grande do Sul (BraInS), Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS) Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil^dPrecision Medicine and Biotechnology Laboratory - Brain Institute of Rio Grande do Sul (BraInS) Porto Alegre, RS, Brazil

ABSTRACT

Background: The search for aesthetic non-surgical procedures is growing. The use of polymethylmethacrylate (PMMA) as a filling material in the nose represents one of the many options among these aesthetic procedures. Its use, however, can lead to complications. The treatment of these complications is often challenging.

Methods: We performed a retrospective clinical analysis of the medical records of patients undergoing treatment of PMMA granulomas of the nose at a private clinic from January, 2015, to January, 2021. A short-pulsed neodymium-YAG (Nd:YAG) laser was applied intranasally or directly by cutaneous incision in the granulomas. Laser-tissue interaction heats the alloplastic material, fragments the product and creates cleavage paths, thereby facilitating the removal of PMMA, either by intercartilaginous removal or aspiration.

Results: Twenty-seven patients were included in the study. All had a history of PMMA injection in the nose. All patients were treated with an intranasal pulsed 1064nm Nd:YAG laser. The material removed after laser-tissue interaction was sent for histopathological examination; this showed the presence of microparticles of exogenous material compatible with PMMA. The partial removal of the alloplastic material was shown to be effective in all cases. One patient developed a small blister in the nasal dorsum. Follow-up ranged from six to 47 months.

Conclusions: The use of intranasal Nd:YAG laser for the treatment of PMMA granulomas on the nose proved to be an effective and safe procedure with improvement of nasal shape, without compromising respiratory function. This technical option represents yet another alternative in the treatment of PMMA granuloma complications.

J Drugs Dermatol. 2021;20(11):1161-1166. doi:10.3884/JDD.6550

INTRODUCTION

Non-surgical procedures aimed at rejuvenating and improving the appearance of the face and nose have grown in recent years. They seek an effective result, a reduction in risks or complications and a shorter recovery period compared to surgery.¹ Among these options, injectable fillers have been increasingly used. They aim to correct folds or wrinkles, increase volume, and attenuate the signs of aging.² The appeal of fillers is that they are simple, low-cost and have a quick recovery when used for aesthetic treatment or nasal deformities.¹

Fillers can be temporary (degradable), such as hyaluronic acid, semi-permanent like calcium hydroxylapatite, or permanent (non-degradable), such as polymethylmethacrylate (PMMA). The latter is composed of microspheres suspended in different vehicles such as bovine collagen or methylcellulose.¹ Temporary fillers need periodic reapplication to maintain the result. Although initially shown to be safe for soft tissue

augmentation, adverse events (AEs), especially with permanent materials such as PMMA, have been unpredictable, sometimes severe, and difficult to handle in the medium and long term. These complications may occur early when they appear up to two weeks after application. Late complications develop during or after the first year following filler injection.³⁻⁶

The use of permanent fillers in the nose carries the risk of several severe adverse reactions such as vascular compromise, skin necrosis, and extrusion. Removing this material from the nasal structure is always difficult.⁷ Foreign body nodules and granulomas are the most frequent manifestations. The main resources used in the management of adverse reactions related to PMMA are its surgical removal, aspiration, injection of corticosteroids, and intranasal laser (diode and Nd:YAG).⁸⁻¹²

In this article, we report a series of patients with PMMA granulomas in the nose and their treatment with intranasal 1064nm Nd:YAG laser.

MATERIALS AND METHODS

This project was approved by the Research Ethics Committee of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul under Certificate of Presentation of Ethical Appreciation (CAAE 26778719.3.0000.5336 and opinion No. 3,786,448). Twenty-seven patients treated at a private clinic from January, 2015, to January, 2021, with complete medical records and history of PMMA injection in the nose, were included in the study (Table 1). The age ranged from 26 to 62 years (mean of 40.5); three patients were males (11.1%) and 24 were females (88.9%). All had granulomas in the nose. None of the patients had a history of previous surgical treatment on the nose. Patients with incomplete medical records or those with no opportunity of postoperative follow-up were excluded.

The evaluation of patients included detailed clinical and autoimmune history, and imaging techniques such as computed tomography, magnetic resonance tomography, or diagnostic ultrasonography. Imaging demonstrated the presence of alloplastic material in the nasal region, compatible with PMMA. All laser procedures were performed in a hospital environment, under local anesthesia and sedation, and accompanied by an anesthesiologist. The patients underwent treatment using a short pulse 1064nm Nd:YAG laser with a 633nm (red) diode laser aiming beam (Smartlipo, DEKA, Calenzano, Italy). Through an intercartilaginous incision, the cannula containing the optical fiber was introduced into the nose in direct contact with the granuloma. The duration of action and the amount of energy emitted by the laser was adapted to the individual findings. Twenty-five patients (91.3 %) had PMMA only in the region of the nasal dorsum. In these cases, the laser was directed at the subdermal and bony-cartilaginous planes, creating a cleavage between granuloma, nasal skin, and bony-cartilaginous vault. When PMMA was in the columella, tip or glabella, access was performed through a small puncture in the skin and, again, the optical fiber was introduced directly into the granuloma.

Before starting the laser procedure, the skin on the nose was cooled using cold compresses. To reduce the risk of thermal injury, the temperature of the treated area was controlled by a digital thermometer. The laser was deactivated whenever the skin temperature reached 42°C, at which time the region was cooled again with cold compresses. The laser energy acted on the granuloma in order to heat and fragment the alloplastic material. In addition, a subcutaneous and tight cartilaginous or bone separation (cleavage) path was created, facilitating the removal of fragments of PMMA from the nose. The transillumination obtained by a pilot diode laser beam worked as a guide. The reddish color visible on the skin surface accurately reflects the location and depth of the tip of the optical fiber. The more intense the red coloring, the more superficial is the tip of laser fiber, and thus the energy being emitted (Figure 1). During the procedure, the nose was frequently cooled using

TABLE 1.

Summary of Patients Treated					
Case	Gender	Age	Injected region	Months between initial application and onset of symptoms	Follow-up in months
1	Female	37	Dorsum	60	9
2	Male	42	Dorsum	50	14
3	Female	38	Dorsum	52	24
4	Female	33	Dorsum	27	21
5	Female	29	Dorsum	37	7
6	Male	42	Dorsum	19	8
7	Female	31	Dorsum	20	6
8	Female	37	Dorsum, tip and glabella	14	20
9	Female	50	Dorsum	72	47
10	Female	57	Dorsum	144	36
11	Female	29	Dorsum	18	38
12	Female	61	Dorsum	60	14
13	Female	38	Dorsum	24	18
14	Female	41	Dorsum	58	9
15	Female	26	Dorsum	102	30
16	Female	47	Dorsum	44	6
17	Female	44	Dorsum, tip and glabella	20	8
18	Female	62	Dorsum	48	6
19	Female	37	Dorsum	16	6
20	Female	58	Dorsum	39	12
21	Female	47	Dorsum	24	6
22	Female	33	Dorsum	48	24
23	Female	39	Dorsum	20	30
24	Female	28	Dorsum	12	6
25	Female	41	Dorsum	23	14
26	Male	38	Dorsum	16	24
27	Female	29	Dorsum	48	10

cold compresses. The power ranged from 9 to 16W, frequency from 40 to 60Hz, and pulse duration was 150µsec. In all cases, a 600µm optical fiber was used. The accumulated energy used in each case varied according to granuloma dimension and tissue resistance from 3.000 to 8.000 J. When the access was intercartilaginous, the intranasal incision was closed with 5-0 chromic catgut in the mucosal flaps. Immobilization of the nose was accomplished with porous adhesive tape

and a thermoplastic plate. All procedures were performed on an outpatient basis by the same surgeon. Patients were discharged from the hospital a few hours after recovery from anesthesia and sedation. The removed fragments were sent for histopathological examination. Postoperative care included analgesia, antibiotic prophylaxis and cold compresses.

RESULTS

Twenty-seven patients with granulomas in the nose related to the previous implantation of PMMA underwent treatment with intra-lesional laser (Table 1). The majority of patients were females (88.9 %). The period between initial application and onset of symptoms varied from 12 to 144 months (mean 41.29 months). In 25 cases, unilateral intercartilaginous access was chosen to introduce the cannula and optical fiber. In addition, two patients (7.4 %) were treated also by small incisions in the glabella and nasal tip. In these cases, the optical fiber was introduced without the cannula and acted in direct contact with the granuloma (Figure 2). After the laser application, the granuloma and fragments were removed using an aspiration probe or mechanical removal with forceps. All patients had some degree of edema and ecchymosis. One patient developed a small blister in the nose immediately after the procedure (3.7%). This postoperative side effect was treated with steroid and moisturizing creams with no cicatricial sequel or alteration in skin color. There was no case of bleeding, vascular alteration, embolization, dyspigmentation, or infection. One patient had to undergo further surgery to remove more material nine months after the initial procedure. Three patients who experienced breathing difficulties before the procedure reported

improvement in the post-treatment period. The procedure was safe and effective. The aesthetic appearance resulted in a natural look after surgery (Figures 3–10). Patients who had neovascularization before the procedure, due to a reactive inflammatory process, showed a significant improvement in

FIGURE 3. Deformities and superficial vessels in the nose. History of application of PMMA five years ago.



FIGURE 4. Preoperative computed tomography showing the presence of alloplastic material, compromising the nasal structure.



FIGURE 5. Important attenuation of the vascular aspect and deformities nine months after treatment.



FIGURE 6. Same patient, tip and columella involvement and abundant superficial vascularization are observed.



FIGURE 1. YAG laser in subdermal granuloma on the nasal dorsum. A reddish coloration is observed by transillumination showing the exact position of the laser action.



FIGURE 2. Optical fiber introduced in the glabella.



FIGURE 7. Result nine months after treatment of granuloma with intralesional laser.



FIGURE 8. Fragments of granulomatous tissue removed from the dorsum and nasal tip after the action of the intra-nasal laser.



FIGURE 9. Irregularities and granuloma in the nasal dorsum after previous application of PMMA 8 years ago.

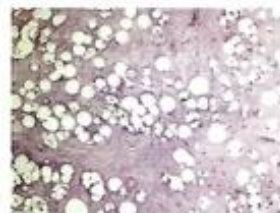


FIGURE 10. Result eight months after laser treatment with improved aesthetic appearance.



this aspect after the partial or total removal of the product. In one patient, the increase in volume that occurred 12 years after

FIGURE 11. Histopathological examination of the patient showing granulomatous infiltrate with histiocytes phagocytosing small spherical structures. Fibrosis and surrounding lymphocytic infiltrate. Findings compatible with foreign body type granuloma caused by polymethylmethacrylate (hematoxylin-Eosin; x4).



the history of PMMA application coincided with an abrupt and severe manifestation of clinical symptoms related to rheumatoid arthritis.

DISCUSSION

Rhinoplasty remains an established technique for aesthetic improvement of the nose. Like all surgical procedures, it has a considerable period of recovery and downtime from activities of daily living, poses risks, and a possible need for surgical revision. In this context, the use of non-surgical filling agents seeking to improve nasal shape and aesthetics has found more and more interest. An almost immediate result, no need for hospitalization, lower cost, and apparent simplicity of the method, may argue for this approach.¹³ Ideally, injectable fillers should be biocompatible, safe, stable in the place where they are applied, without the ability to migrate, and should not induce the formation of foreign body granulomas. PMMA was, for a long time, considered a material that is widely available, safe, easy to apply, and has few unwanted effects. Thus, it was recommended for use in various body regions, including the face and nose.¹⁴ Like any filler, despite good and long-lasting results in many patients, complications started to become evident with the use of this alloplastic material. PMMA is a synthetic and permanent filler polymer. It is composed of tiny spherical particles suspended in different vehicles such as hyaluronic acid, ascorbic acid, or even animal collagen. AEs with this product can be immediate, early or late. The most frequent adverse events are nodule formation, inflammation, discoloration, and allergic reactions.¹⁵ Nodules, inflammatory reactions, and infections may be related to the formation of a bacterial biofilm.^{16,17} The immediate AEs are fundamentally related to accidental intravascular injection, producing embolization and tissue damage of variable intensity.¹⁸ Sometimes they can lead to tissue necrosis, visual damage or blindness.^{19,20} The early adverse effects are edema, erythema, pain, itching, inflammation, or infection. Deformities can occur due to technical error or the use of an inadequate amount of material. Late complications can develop many months or years after the application of this type of filler. Foreign body granuloma is the

most common of these adverse events. This diagnosis warrants histologic analysis.²¹ In the nose, these granulomas can lead to discomfort, asymmetries, ulceration, aesthetic impairment, neovascularization, inflammatory processes, recurrent edema, and functional impairment.

The clinical incidence of granulomatous reaction by filling materials in the face appears to be low and related to the characteristics of the product, its structure and quality. Uniform size and shape of the particles and an adequate application technique contribute to a lower risk of granuloma formation. The presence of PMMA in soft tissues such as the nose can induce the formation of a foreign body reaction with deposits of fibrotic tissue. The incidence of AEs in the face, including granulomas with the use of PMMA, is estimated as 3%. Granulomas usually appear between 6 and 24 months after application with an incidence of 0.6%. However, it is not uncommon that they appear much later after the injection.²²

The unique structure of the nose, characterized by the scarcity of subcutaneous tissue and the intimacy of the skin with cartilage, bone and mucosa, may be related to the appearance of these AEs. Histologic evaluation of granulomas resulting from PMMA demonstrates nodular or diffuse granulomatous infiltrates; small particles of the material, generally rounded, translucent and of homogeneous size; in addition to multinucleated giant cells (Figure 11). These foreign body particles are too large to be phagocytized by macrophages. Studies suggest that late granulomas may be associated with the formation of a biofilm, a community of microorganisms encapsulated in a matrix adhering to a living or inert surface.²³

The resources most commonly used for the treatment of complications related to PMMA are the intralesional application of triamcinolone, 5-fluorouracil, xyloitol, surgical resections, and laser.^{8-10,15,19} The therapeutic option will depend upon the severity, the clinical and emotional condition of the patient, the location of the deformity and functional repercussion; in addition, previous treatments may also affect the choice of current treatment. Classical surgery using closed or open rhinoplasty incisions can be performed. However, the presence of alloplastic material, fibrosis and deformities can represent a technical difficulty for surgical removal. The use of intralesional diode lasers with wavelengths of 808nm, 810nm, and 1470nm, as well as the 1064nm Nd:YAG laser have also been recommended in the management of these complications. The main objective is the heating of the polymer, creation of tunnels in the compromised tissue and fragmentation of the alloplastic filling material. The 1064nm Nd:YAG laser has a high transmission in PMMA.¹⁹⁻²² During direct contact of the laser with the polymer surface, a sudden increase in temperature occurs. When the laser ceases to operate, the temperature drops below the polymer's melting point.²² The laser energy leads to the formation of tunnels

through its thermal action and photodynamic effect.^{20,21} This heating of the granulomas produced by PMMA must be slow and progressive. The solid characteristic of this material argues for a high melting temperature. Thus, a higher dose of energy and greater care for skin and surrounding tissues is necessary to avoid thermal injury or carbonization of the tissue.²³

CONCLUSION

Granulomas and deformities produced by the previous application of PMMA are often difficult to treat. Currently, there is no single effective therapeutic option for all cases. The use of the 1064nm short pulsed Nd:YAG laser, applied intralesionally, proved to be effective in this series of cases. There was an improvement in the problems related to granulomas as well as in the aesthetic deformities. Further studies are needed to determine its reproducibility and the type, characteristics, and parameters of the laser most suitable for the treatment of granulomas in the nose produced by previous injection of PMMA.

DISCLOSURES

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose or financial relationships with industry as relevant to the topic discussed.

Funding: This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brazil (CAPES) – Finance Code 001.

REFERENCES

1. Wollina, Goldman. Minimally invasive aesthetic procedures in young adults. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. Published online March 2011;19. doi:10.2147/CCID.S17487
2. Rivkin A. A prospective study of non-surgical primary rhinoplasty using a polymethylmethacrylate injectable implant. *Dermatologic Surg*. 2014;40(3):305-313. doi:10.1111/dsu.12415
3. Galadari H, Krompouzos G, Kasir M, et al. Complication of Soft Tissue Fillers: Prevention and Management Review. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(9):829-832. doi:10.36849/JDD.2020.10.36849/JDD.2020.5084
4. Chen L, Li SR, Yu P, Wang ZX. Comparison of artecoll, restylane and silicone for augmentation rhinoplasty in 378 chinese patients. *Clin Invest Med*. 2014;37(4):203-210. doi:10.25011/cim.v37i4.21725
5. De Figueiredo JCA, Naufal RR, Zampar AG, Mello JA. Expanded median forehead flap and abbe flap for nasal and upper lip reconstruction after complications of polymethylmethacrylate. *Aesthetic Plast Surg*. 2010;34(3):385-387. doi:10.1007/s00286-008-9294-8
6. Peled ZM, Warren AG, Johnston P, Yaremchuk MJ. The use of alloplastic materials in rhinoplasty surgery: A meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(3):85-92. doi:10.1097/01.prs.0000299386.73127a7
7. Monreal J. Fat grafting to the nose: Personal experience with 36 patients. *Aesthetic Plast Surg*. 2011;35(5):916-922. doi:10.1007/s00286-011-9681-4
8. Limongi RM, Tao J, Borba A, et al. Complications and Management of Polymethylmethacrylate (PMMA) Injections to the Midface. *Aesthetic Surg J*. 2018;36(2):132-135. doi:10.1093/asj/sjv195
9. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, et al. Treatment of Soft Tissue Filler Complications: Expert Consensus Recommendations. *Aesthetic Plast Surg*. 2018;42(2):498-510. doi:10.1007/s00286-017-1063-0
10. Goldman A, Wollina U. Intralesional Neodymium YAG laser to Treat Complications of Polymethylmethacrylate. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(9):1636-1641. doi:10.3889/oamjms.2018.348
11. Goldman A, Wollina U. Polymethylmethacrylate-induced nodules of the lips: Clinical presentation and management by intralesional neodymium:YAG laser therapy. *Dermatol Ther*. 2019;32(1):e12755. doi:10.1111/dth.12755

12. Scheelke LW, Decates TS, van der Lugt CIM, Peizer L, de Mey G, Velthuis PJ. Intralesional Laser Treatment for Dermal Filler Complications. *Plast Reconstr Surg*. 2018;141(6):1361-1369. doi:10.1097/PRS.0000000000004428
13. Thomas WW, Bucky L, Friedman O. Injectables in the Nose. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2018;24(3):379-389. doi:10.1016/j.fsc.2018.03.014
14. Lempere G, Morhenn V, Chamer U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg*. 2003;27(5):354-366; discussion 367. doi:10.1007/s00266-003-3022-1
15. Park TH, Seo SW, Kim J-K, Chang CH. Clinical Experience with polymethylmethacrylate microsphere filler complications. *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36(2):421-426. doi:10.1007/s00266-011-9903-z
16. de Costa Miguel MC, Nonaka CFW, dos Santos JN, Germano AR, de Souza LB. Oral foreign body granuloma: unusual presentation of a rare adverse reaction to permanent injectable cosmetic filler. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38(4):385-387. doi:10.1016/j.ijom.2009.01.013
17. Saththianathan M, Johani K, Taylor A, et al. The Role of Bacterial Biofilm in Adverse Soft-Tissue Filler Reactions. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(3):613-621. doi:10.1097/PRS.0000000000003067
18. Cannata-Ortiz P, Garcia C, Aouad Y, et al. Small vessel microembolization and acute glomerulonephritis following infection of aesthetic filler implants. *Diagn Pathol*. 2016;11(1):2. doi:10.1186/s13000-016-0453-y
19. Medeiros CCG, Cherubini K, Salum FG, De Figueiredo MAZ. Complications after polymethylmethacrylate (PMMA) injections in the face: A literature review. *Gerodontology*. 2014;31(4):245-250. doi:10.1111/ger.12044
20. Silva MTT, Curi AL. Blindness and total ophthalmoplegia after aesthetic polymethylmethacrylate injection: Case report. *Arg Neuropsiquiatr*. 2004;62(3 B):673-674. doi:10.1590/S0004-282X2004000500025
21. Rohrich RJ, Monheit G, Nguyen AT, Brown SA, Fagien S. Soft-Tissue Filler Complications: The Important Role of Biofilms. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(4):1250-1256. doi:10.1097/PRS.0b013e3181cb4620
22. Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Ceroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):1-34. doi:10.1016/j.jaad.2010.02.054
23. Schulz J. Material, process and component investigations at laser beam welding of polymers. Published online 2002.

AUTHOR CORRESPONDENCE

Alberto Goldman

E-mail:..... alberto@goldman.com.br