



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA
E ENGENHARIA DE MATERIAIS/UAEMa**



SANDRO MARTINS DOLGHI

**AVALIAÇÃO DE IMPLANTES DE POLIMETILMETACRILATO (PMMA)
PARA PROCEDIMENTOS DE BIOPLASTIA**

Campina Grande

2014

SANDRO MARTINS DOLGHI

**AVALIAÇÃO DE IMPLANTES DE POLIMETILMETACRILATO (PMMA)
PARA PROCEDIMENTOS DE BIOPLASTIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Campina Grande, Área de Concentração: Polímeros, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Prof. Dr. Gelmires de Araújo Neves

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinícius Lia Fook

Campina Grande

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL DA UFCG

D664a Dolghi, Sandro Martins.
Avaliação de implantes de polimetilmetacrilato (PMMA) para procedimentos de bioplastia / Sandro Martins Dolghi. – Campina Grande, 2014.
44 f. : il. color.
Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências e Tecnologia, 2014.
"Orientação: Prof. Dr. Gelmires de Araújo Neves, Prof. Dr. Marcus Vinicius Lia Fook".
Referências.
1. Polimetilmetacrilato. 2. Bioplastia. 3. Implantes. I. Neves, Gelmires de Araújo. II. Fook, Marcus Vinicius Lia. III. Título.

CDU 678.744.33(043)

**AVALIAÇÃO DE IMPLANTES DE PMMA PARA PROCEDIMENTOS DE
BIOPLASTIA**

SANDRO MARTINS DOLGHI

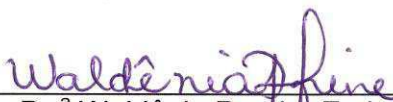
Dissertação Aprovada em 19/12/2014 pela banca examinadora constituída dos seguintes membros:



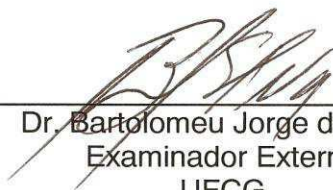
Dr. Gelmires de Araújo Neves
Orientador
PPG-CEMat/UAEM/UFCG



Dr. Marcus Vinicius Lia Fook
Orientador
PPG-CEMat/UAEM/UFCG



Dr.ª Waldênia Pereira Freire
Examinadora Externa
CCBS/UEPB



Dr. Bartolomeu Jorge da Silva
Examinador Externo
UFCG

Aos meus queridos pais, João (*in memorian*) e Marilda, por toda a educação, incentivo e carinho. À minha esposa Mariana – minha linda companheira de vida. Ao meu avô Alexandre (*in memorian*), por ter me apresentado ao fantástico mundo da Engenharia, **DEDICO**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todos os sonhos que se tornam realidade em minha vida, pois com fé e esperança sigo o meu caminho.

À minha esposa Mariana e à minha filha Rafaela, pelo apoio, companheirismo, estímulo, paciência e, principalmente, a ajuda dada para a realização deste trabalho.

Aos meus amigos pelo apoio em todos os momentos que precisei e todos que de alguma forma me fortaleceram durante os momentos mais difíceis.

Em especial aos meus pais, que sempre estiveram ao meu lado e que mesmo quando não o fizeram fisicamente, o fizeram da melhor forma possível, para que eu nunca desistisse de meus sonhos e objetivos.

Ao Prof. Dr. Marcus Vinícius Lia Fook e ao Prof. Dr. Gelmires de Araújo Neves pela orientação.

Ao amigo Wladymyr Jefferson Bacalhau de Sousa, pelas horas de ensaios em laboratório, diagramações, formatações, e, principalmente, incentivo para a conclusão deste trabalho. Muito obrigado por tudo.

Aos Colegas de Mestrado pelo apoio mútuo, momentos de descontração e companheirismo.

À Anvisa, UFCG e CERTBIO por terem proporcionado este curso de mestrado.

RESUMO

O culto à beleza está em evidência no Brasil e no mundo, levando ao crescente aumento de técnicas e procedimentos para corrigir defeitos estéticos e minimizar os efeitos do envelhecimento. Diversas substâncias preenchedoras com fluidos de alta viscosidade ou partículas de polímeros em suspensão têm sido utilizadas em larga escala em procedimentos cosméticos e correção de lipodistrofia de pacientes HIV positivos, submetidos à terapia antirretroviral de alta atividade. O uso de polimetilmetacrilato (PMMA) como substância de preenchimento dérmico tem crescido vertiginosamente, assim como o número de reações adversas decorrentes de seu uso. O PMMA vem sendo utilizado, amplamente como matéria prima na fabricação de diversos dispositivos e produtos médicos desde a década de 40, especialmente em função de sua biocompatibilidade, entretanto, ainda há carência de informações e estudos sobre migração e resposta inflamatória das substâncias comercializadas no Brasil para fins de preenchimento dérmico. Este trabalho teve como objetivo avaliar as características físico-químicas de implantes de PMMA comercializados no Brasil para procedimentos de bioplastia, em três apresentações comerciais do produto com diferentes concentrações, visando delimitar limites aceitáveis para fins de registro destes produtos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com foco na segurança sanitária. As amostras foram caracterizadas por Difração de Raios X (DRX), Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDS), análise de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), caracterização por Microscopia Óptica (MO). A técnica de DRX mostrou comportamento semicristalino do PMMA. Com a técnica de FTIR constatou-se os grupos funcionais presentes nos implantes. Por meio das técnicas de MO e MEV foi possível perceber a não homogeneidade em relação ao tamanho das microesferas de PMMA. Pôde-se concluir com os resultados de DSC que o pico endotérmico aumentou de acordo com as variações de concentração do PMMA. A partir dos dados obtidos neste trabalho constata-se que o consumidor está sujeito a riscos, visto que a irregularidade das superfícies e variações nos tamanhos das microesferas pode ocasionar reações adversas, em função da fagocitose das microesferas com tamanho inferior a 20 µm. O crescente uso das técnicas de preenchimento com implantes de PMMA, bem como sua indicação para uso em demais especialidades da medicina, o coloca como material a ser ainda amplamente estudado nas mais diversas aplicações do produto na área médica.

Palavras-chave: Bioplastia. Polimetilmetacrilato. Implantes.

ABSTRACT

The cult of beauty is in evidence in Brazil and in the world, leading to increasing techniques and procedures to correct aesthetic defects and minimize the effects of aging. Several dermal fillers with high viscosity or polymer particles in suspension fluids have been used in large scale in cosmetic procedures and lipodystrophy correction of HIV-positive patients undergoing HAART activity. The use of polymethylmethacrylate (PMMA) as dermal filler substance has grown dramatically, and the number of adverse reactions arising from its use. PMMA has been used widely as a raw material in manufacturing various medical devices and products since the 40s, especially due to its biocompatibility, however, there is still a lack of information and studies on migration and inflammatory response of substances marketed in Brazil dermal filler purposes. This study aimed to evaluate the physical and chemical characteristics of PMMA implants sold in Brazil for bioplasty procedures in three commercial presentations of the product with different concentrations, in order to delimit acceptable limits for registration of these products at ANVISA, with focus on security health. The samples were characterized by X-ray Diffraction (XRD), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), Scanning Electron Microscopy (SEM), Spectroscopy Energy Dispersive X-ray (EDS) analysis of Differential Scanning Calorimetry (DSC), characterized by Optical Microscopy (OM). The XRD technique showed semi-crystalline behavior of PMMA. FTIR technique found the functional groups present on the implants. Through OM and SEM techniques we saw the inhomogeneity relative to the size of the PMMA microspheres. One can conclude from the results of the DSC endothermic peak increased in accordance with changes in the concentration of PMMA. From the data obtained in this study it appears that the consumer is subject to risks as uneven surfaces and variations in size of the microspheres can cause adverse reactions, depending on the phagocytosis of microspheres with size less than 20 microns. The increasing use of technical fill with PMMA implants, as well as indications for use in other specialties of medicine, places it as material to be still widely studied in various product applications in the medical field.

Keywords: Bioplasty. Polymethylmethacrylate. Implants.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Local de aplicação das técnicas de preenchimento dérmico	16
Figura 2 - Aplicação de PMMA para correção de defeitos faciais	17
Figura 3 - Reações adversas causadas pela aplicação de PMMA.	19
Figura 4 - Defeito após debridamento da lesão.	20
Figura 5 - Paciente – 30º dia pós-operatório - frontal.	20
Figura 6 - Molécula de PMMA.	22
Figura 7 - Microesferas de PMMA	24
Figura 8 - Difratoograma do PMMA, com concentração de 2%.	30
Figura 9 - Difratoograma do PMMA, com concentração de 10%.	30
Figura 10 - Difratoograma do PMMA, com concentração de 30%.	31
Figura 11 - Espectro do PMMA, com concentração de 2%.	32
Figura 12 - Espectro do PMMA, com concentração de 10%.	32
Figura 13 - Espectro do PMMA, com concentração de 30%.	33
Figura 14 - DSC para as amostras de PMMA (2%, 10% e 30%).	34
Figura 15 - Microscopia ótica do PMMA na concentração de 2%.	35
Figura 16 - Microscopia ótica do PMMA na concentração de 10%	35

Figura 17 - Microscopia ótica do PMMA na concentração de 30%.	35
Figura 18 - micrografia das amostras de PMMA nas concentrações de 2%, 10% e 30%.	37
Figura 19 - EDS da concentração de 2% de PMMA	38
Figura 20 - EDS da concentração de 10% de PMMA	38
Figura 21 - EDS da concentração de 2% de PMMA	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais características paras um preenchedor dérmico	12
Tabela 2 - Identificação e composição química de 2%, 10% e 30% de PMMA realizada por Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS).	39

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 OBJETIVO GERAL	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
3 REVISÃO DA LITERATURA	12
3.1 PREENCHEDORES DÉRMICOS.....	12
3.2 BIOPLASTIA	14
3.3 POLIMETILMETACRILATO (PMMA).....	21
3.3 LEGISLAÇÃO APLICÁVEL AOS IMPLANTES DE PMMA	
Erro! Indicador não definido.	
4 MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.1 LOCAL DA PESQUISA.....	27
4.2 MATERIAIS.....	27
4.3 MÉTODOS.....	27
4.4 CARACTERIZAÇÕES.....	28
4.4.1 Difração de Raios X (DRX)	28
4.4.2 Espectroscopia no Infravermelho (FTIR)	28
4.4.2 Análise de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	29
4.4.3 Microscopia Ótica (MO)	29
4.4.4 Microscopia Eletrônica de Varredura – MEV / Energia Dispersiva de raios X -EDS	29
5 RESULTADOS E DISCUSSOES	30
5.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)	30
5.2 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	31
5.3 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC).....	34
5.4 MICROSCOPIA ÓTICA (MO)	35
5.5 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA – MEV / ENERGIA DISPERSIVA DE RAIOS X -EDS.....	37
6 CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

A busca incessante por padrões de beleza idealizados e pela manutenção da juventude pode explicar a evidência do culto à beleza no Brasil e no mundo, além do crescente aumento de técnicas e procedimentos para corrigir defeitos estéticos e minimizar os efeitos do envelhecimento.

O envelhecimento é um processo natural e inexorável que ocorre com o passar dos anos causando a perda da elasticidade da pele, despigmentação cutânea, presença de linhas de expressão e rugas. A grande maioria dos defeitos dérmicos associados à pele envelhecida aparentemente são causados pela perda de colágeno e por sua menor produção. A perda de colágeno será gradativamente reduzida tanto *in vitro* quanto *in vivo*, em função do envelhecimento dos fibroblastos. Ocorre cerca de 20% de diminuição da espessura dérmica sendo a mesma também observada extrinsecamente, revelando quadro de atrofia epidérmica com feixes de colágenos mais espessos, fragmentados e irregulares (BRANDT, CAZZANIGA, 2007).

Atualmente, inúmeras opções corretivas estão disponíveis no mercado, que vão desde os tratamentos cirúrgicos até a aplicação de materiais de preenchimento facial, os quais prometem amenizar ou até mesmo reverter algumas destas mudanças. Por muito tempo, as técnicas cirúrgicas invasivas foram as únicas opções disponíveis para minimizar as rugas oriundas do envelhecimento facial e realizar as correções de defeitos estéticos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2014).

Atualmente, substâncias preenchedoras com fluidos de alta viscosidade ou partículas de polímeros em suspensão têm sido utilizadas em larga escala em procedimentos cosméticos e correção de lipodistrofia de pacientes HIV positivos, submetidos à terapia antirretroviral de alta atividade. Dentre estas substâncias preenchedoras, enquadra-se o polimetilmetacrilato (PMMA), um polímero sintético amorfo, utilizado amplamente como matéria prima na fabricação de diversos dispositivos médicos, tais como: lentes de contato, lentes intraoculares e produtos injetáveis para preenchimento dérmico (ODIAN, 2004; PARK, 1995).

A utilização de PMMA consiste em técnicas sem cortes de preenchimento estético, conhecido como Bioplastia. Sua forma injetável é composta por

microesferas sintéticas de 40 a 60 μm , veiculadas em meio de suspensão, que pode ser colágeno aprótico ou cristalóide, dispersas em meio colóide, carboximetilcelulose, na função de atenuar rugas, melhorar o contorno facial, dentre outras aplicações cirúrgicas (VARGAS *et al.*, 2009).

O uso crescente do PMMA em procedimentos estéticos pode ser justificado pelo seu baixo custo e facilidade de aplicação, pois o procedimento pode ser realizado em ambiente ambulatorial, não requerendo técnica e assepsia cirúrgica convencional para sua realização. No entanto, há relatos de inúmeros casos de eventos adversos relativos à aplicação de PMMA em procedimentos estéticos realizados em clínicas por profissionais inabilitados pelo Conselho de Classe Competente.

Os implantes injetáveis a base de PMMA são registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) como produtos para a saúde, de acordo com a Lei Federal n. 6.360 de 1976, Decreto Federal n. 79.094 de 1977 e Resolução – RDC/Anvisa n. 185 de 2001 (BRASIL, 2001).

A Anvisa ainda não publicou orientações ou resoluções quanto ao uso clínico do PMMA em procedimentos estéticos e reconstituintes para fins de preenchimento, no entanto, recomenda que os usuários devam seguir as instruções de uso prescritas pelos fabricantes (Gemat/GGTPS/ Anvisa, 2006).

Esse estudo avaliou as características físico-químicas dos implantes de PMMA utilizados em procedimentos estéticos, visando delimitar os parâmetros técnicos, requisitos e métodos de ensaio para o registro destes produtos na Anvisa com foco na segurança sanitária.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar amostras de implantes de PMMA comercializados no Brasil para procedimentos de bioplastia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a composição química e o comportamento térmico do PMMA;
- Comparar as três concentrações de implantes de PMMA quanto às suas propriedades químicas, morfológicas e térmicas, de acordo com a concentração do produto;
- Correlacionar as propriedades morfológicas e químicas dos implantes, investigando a relação destas propriedades com as propriedades biológicas e com a literatura;
- Sugerir parâmetros/limites que devam ser verificados no momento do registro do implante de PMMA junto à Anvisa.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 PREENCHEDORES DÉRMICOS

A utilização pelo homem de substâncias como cosméticos existe a milhares de anos. Inicialmente estas substâncias consistiam de pigmentos de origem animal ou vegetal aplicados topicamente. O advento da anestesia e a melhora dos procedimentos cirúrgicos, na segunda metade do século XIX, tornaram os procedimentos estéticos cada vez mais invasivos. Inicialmente era injetada gordura para preencher volumes após traumas, posteriormente, no século XX, a gordura autóloga se tornou no preenchedor dérmico mais comum (MONTEIRO, PARADA, 2010).

Desde a década de 1950, busca-se uma alternativa aos procedimentos cirúrgicos invasivos para realização de procedimentos estéticos, pois estes necessitam ser realizados sob anestesia geral, além de possuírem um custo elevado e lenta recuperação pós-operatória. No mesmo período, o silicone líquido foi introduzido por dermatologistas visando o aumento de volume em tecidos moles e o preenchimento de defeitos cutâneos. Entretanto, surgiram inúmeros problemas relacionados à sua permanência nos tecidos, tais como a formação de granulomas e migração do material (DE MAIO, 2004).

Nos anos 70 as pesquisas por um preenchedor dérmico de mais fácil aplicação e de efeito duradouro, no lugar da gordura, levaram a formulação de colágeno bovino que poderia ser colocada numa seringa e aplicada num determinado paciente para tratamento de linhas, rugas e sulcos faciais (MONTEIRO, PARADA, 2010). A natureza temporária do implante com colágeno bovino e a necessidade de duplo teste cutâneo levaram ao desenvolvimento de produtos cujas características se aproximassem do implante considerado ideal, conforme relacionado na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais características para um preenchedor dérmico

Características do material	<ul style="list-style-type: none"> • biocompatível; • não antigênico; • não tóxico; • não teratogênico; • estéril; • quimicamente inerte; • não ser modificado por líquidos ou tecidos orgânicos.
Desempenho	<ul style="list-style-type: none"> • resultados reprodutíveis; • durável; • seguro; • sem migração; • capacidade de resistir às tensões mecânicas.
Técnica de aplicação	<ul style="list-style-type: none"> • técnica simples; • fácil aplicação.
Outras	<ul style="list-style-type: none"> • aprovado pelas autoridades sanitárias; • formulação estável, facilitando o transporte e o armazenamento; • boa relação custo/benefício; • reversível.

Fonte: MONTEIRO; PARADA, 2014.

Logo, a substância de preenchimento de partes moles, ideal para rugas e defeitos na pele, deve ser segura, biocompatível, estável após a implantação, não migratória, resistente à fagocitose; persistir e manter seu volume sem ser reabsorvida ou degradada; induzir mínima reação de corpo estranho; ser não teratogênica, não carcinogênica, não infecciosa, não tóxica e não alergênica; não requerer testes alergênicos prévios ao seu uso; preferencialmente ser autóloga, não gerar dor ou desconforto, ser de baixo custo e apta à estocagem em temperatura ambiente (LEMPERLE et al., 2004).

Existem diversos tipos de substâncias utilizadas como preenchedores dérmicos, sendo as mais usuais:

- Colágeno: semelhante à fibra natural do organismo que compõe o tecido conjuntivo;
- Preenchedores sintéticos com microesferas;
- Preenchedores de ácido hialurônico.

A procura por métodos de fácil execução e indolores, sem as intercorrências inerentes a uma cirurgia cosmética invasiva, continua sendo um estímulo para o desenvolvimento de novas técnicas e substâncias de preenchimento facial (DE MAIO, 2004).

Muitos preenchedores têm sido usados mundialmente, sendo os principais compostos empregados colágeno bovino, colágeno suíno, colágeno autólogo, fibroblastos cultivados, ácido hialurônico, silicone, fásia lata de cadáveres, derme de cadáver, polimetilmetacrilato (PMMA), poliacrilamida, ácido poli-L-láctico, poli-oxi-etileno, poli-oxi-propileno, dextran e combinações destes agentes. No Brasil, não existe produto com registro válido a base de colágeno bovino, conforme determinações da Resolução – RDC/Anvisa n. 118 de 2001.

Os preenchedores podem ser divididos em três grupos principais de acordo com a duração de seu efeito: permanentes, semipermanentes ou absorvíveis de longa duração e absorvíveis. Também podem ser divididos em três grupos quanto à origem de seu componente principal: aloplásticos, sintético ou natural (VARGAS *et al.*, 2009).

Os preenchedores dérmicos como ácido hialurônico, ácido poli-L-láctico (PLLA) e polimetilmetacrilato (PMMA) correspondem aos principais compostos utilizados no Brasil, conforme informações da Gerência de Tecnologia de Materiais de Uso em Saúde (Gemat/GGTPS/Anvisa), no entanto este trabalho abordará somente o PMMA.

3.2 BIOPLASTIA

Segundo sítios na internet de Clínicas de Estética a bioplastia é definida como a “cirurgia plástica sem cortes do terceiro milênio”. De forma mais apurada, definiu-se a bioplastia como uma técnica de modelagem corporal e facial usando implantes biológicos ou sintéticos. Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP)

a bioplastia enquadra-se na categoria de procedimentos minimamente invasivos de preenchimento cutâneo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA PLASTICA, 2014).

As técnicas de preenchimento dérmico representam uma tecnologia nova e ainda configuram um desafio aos cirurgiões plásticos. Indicado pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP) para o restabelecimento da plenitude da juventude em rostos, aumento dos lábios, melhora dos contornos superficiais ou suavização dos vincos e rugas faciais. Os preenchimentos dérmicos são chamados de “*facelifts* líquidos”, pois oferecem muitos dos benefícios de um *lifting* cirúrgico, sem o período de inatividade. Estes preenchimentos faciais adicionam volume e apresentam resultados imediatos, a um custo menor que a cirurgia, explicando o crescente uso da técnica (AMARD, et. al., 2000; ANDREWS, 1993).

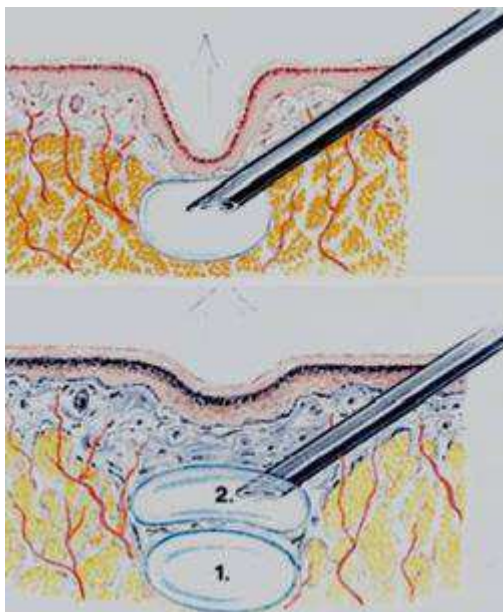
No final da década de 80 e início dos anos 90 foram realizados os primeiros estudos clínicos visando à utilização do PMMA como preenchedor dérmico, utilizado inicialmente para a correção do sulco nasolabial, rugas profundas e para aumento dos tecidos moles (ALEX, 2010).

Um dos primeiros produtos a base de PMMA para fins de preenchimento dérmico foi desenvolvido pelo médico americano Robert Ersek e recebeu a denominação de “Bioplastique”. Nesta época também se iniciou o desenvolvimento da técnica de implantes para preenchimento subcutâneo, sendo criada por Gottfried Lemperle a primeira formulação de PPMMA disperso em colágeno para fins de preenchimento. Seguiram-se outras formulações com microesferas homogêneas não-biodegradáveis, suspensas em diferentes veículos biocompatíveis. Em 1992, Dr. Almir Nacul, cirurgião plástico brasileiro, conhece este produto e começa a explorar as possibilidades de uso do PMMA como preenchedor dérmico em um plano mais profundo e até intramuscular. O Dr. Almir Nacul é considerado o precursor no Brasil da técnica hoje conhecida como bioplastia (ALEX, 2010).

Para vários cirurgiões plásticos brasileiros, a bioplastia, apesar de derivada das técnicas tradicionais de preenchimento dérmico, vai muito além destas técnicas. Na técnica de preenchimento o material é colocado dentro ou logo abaixo da pele. Já na bioplastia o implante a base de PMMA é depositado nas camadas mais profundas, permitindo ao médico criar ângulos, formas, mantendo e recuperando o equilíbrio estético, corrigindo defeitos de preenchimento, quer sejam congênitos ou adquiridos através dos anos ou por sequelas (ALEX, 2010).

A Figura 1 ilustra esquematicamente os locais de aplicação das técnicas de preenchimento tradicionais e dos implantes a base de PMMA, nas camadas mais profundas da derme (ALEX, 2010).

Figura 1 - Local de aplicação das técnicas de preenchimento dérmico



Fonte: ALEX, 2010

A bioplastia é um procedimento que pode ser feito em homens e mulheres de qualquer idade desde que haja necessidade. Ainda, os defensores da técnica, informam que a bioplastia é indicada para os seguintes casos (ALEX, 2010):

a) Regiões da face:

- Nariz, elevando a ponta e corrigindo dorso;
- Orelhas, dando volume ao lóbulo;
- Lábios, dando volume e fazendo contorno;
- Maças do rosto – pometes;
- Queixo – mento;
- Contornos mandibulares.

b) Outras regiões do corpo, como:

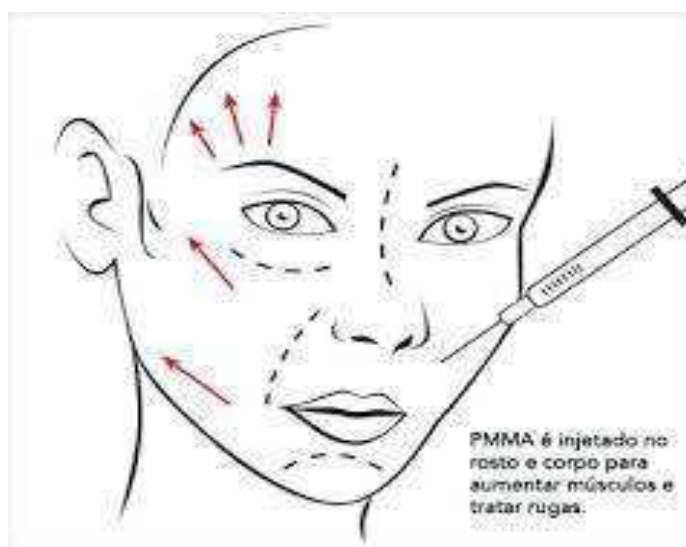
- Mãos;
- Pernas – panturrilhas;
- Braços – bíceps e tríceps;
- Glúteos;

- Peitoral;
 - Abdome;
 - Pênis para dar o volume perdido com o tempo e também vagina.
- c) Indicado ainda para:
- Tratamento de sulcos;
 - Depressões;
 - Correção de defeitos congênitos ou adquiridos;
 - Correção de estruturas profundas como perdas ósseas.

O procedimento é realizado em ambiente ambulatorial com anestesia local, de recuperação rápida e com resultados imediatos, não havendo a necessidade de internação, permitindo a volta do paciente as suas atividades diárias em curto espaço de tempo. Ainda, o paciente pode participar ativamente do procedimento sugerindo um maior ou menor volume durante o uso da medicação (ALEX, 2010).

A aplicação do PMMA é efetuada por meio de microcânulas e pistola que liberam o produto de maneira retrógrada em plano profundo. As microesferas de 4 a 8 μm são fagocitadas, mas não transportadas aos gânglios linfáticos ou órgãos distantes. Microesferas maiores que 40 μm são encapsuladas pelo tecido conjuntivo. O produto injetado estimula a neocolanogênese e neovascularização induzidas pelo padrão inflamatório da reação tipo corpo estranho (VARGAS *et al.*, 2009). A Figura 2 ilustra a aplicação de PMMA para a correção de defeitos faciais.

Figura 2 - Aplicação de PMMA para correção de defeitos faciais



Ao contrário da deposição usual, unicamente superficial, logo abaixo da pele, a Bioplastia a partir da aplicação de PMMA em plano profundo, principalmente a nível intramuscular, permite a modelagem mais natural. Através da microcânula, introduzida até o plano tecidual desejado, faz-se a deposição do material de preenchimento. Assim, na bioplastia, além do plano subcutâneo, também estão envolvidos os planos adjacentes ao periósteo e pericôndrio e o plano intramuscular (VARGAS et. al., 2009).

O PMMA não é alergênico, porém depende do veículo utilizado para ser considerado completamente inerte no organismo. Complicações podem aparecer na forma de granuloma, quando a aplicação é superficial. Telangectasias também podem ocorrer em pacientes com pele fina, mas normalmente desaparecem em seis meses. O uso de microcânulas previne equimoses e injeções intravasculares. Quanto à histologia, após a implantação do PMMA no organismo, ocorre a chegada de macrófagos ao local, em seguida os macrófagos identificam as microesferas de tamanho incompatível para sua fagocitose e o processo evolui para a formação de um granuloma. Segundo a literatura, as complicações com a formação de granulomas variam entre 2,5 a 0,01% das aplicações, considerando os diferentes fabricantes de preenchimentos com PMMA. A presença de nódulos pequenos e indolores são comuns após aplicação de PMMA, mas quase nunca são queixas formais das pacientes. No Brasil, ainda não existem estudos confiáveis a respeito da frequência desses nódulos após aplicações de PMMA (VARGAS et. al., 2009).

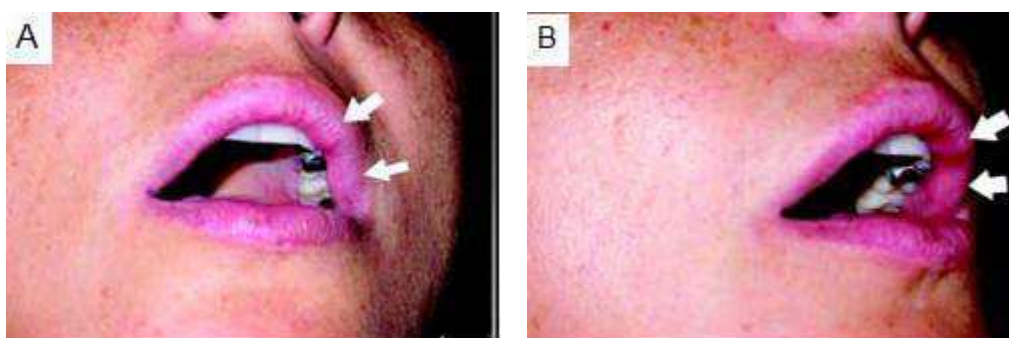
Para os defensores da técnica as substâncias de preenchimento facial são seguras para o uso em humanos. No entanto, os mesmos admitem que Eventos Adversos e complicações associadas à aplicação de PMMA podem ocorrer (LEMPERLE *et al.*, 2003). Nas primeiras 72 horas após a injeção, eritema, edema, equimose, endurecimento e prurido são achados comuns. Reações tardias podem ocorrer, tais como eritema persistente, edema, prurido, descoloração, endurecimento, formação de nódulos, reação granulomatosa de corpo estranho persistente, ulceração e risco de complicação vascular com necrose associada à injeção. Algumas complicações frequentemente associadas ao uso do PMMA são decorrentes da absorção do polímero por fagocitose das microesferas e reações adversas locais com formação de granulomas (LEMPERLE et. al., 2003; CHRISTENSEN et. al., 2005).

A necrose consequente à injeção do polimetilmetacrilato para fins estéticos é uma nova entidade clínica, cuja incidência é desconhecida e a fisiopatologia sujeita à discussão (FADANELLI et. al., 2007).

Como todo procedimento médico, a bioplastia tem as suas contra indicações, desta forma a bioplastia não é indicada para: gestantes; pessoas com super expectativa de resultados; pessoas com histórico de alergia ao produto; pessoas que utilizaram de outros produtos e não sabem a procedência e nome do mesmo; pessoas com infecção de pele local; pessoas em uso de anticoagulantes e pessoas com diabetes descompensado (ALEX, 2010).

Foram observadas diferentes reações adversas decorrentes do uso de substâncias de preenchimento, levando a resultados desastrosos e altamente desagradáveis por se localizarem na face. Esses procedimentos podem resultar em reações adversas associadas ao tipo de substância empregada ou ao erro de técnica de aplicação (ROSA; MACEDO, 2005). As Figuras 3A e 3B ilustram uma visão frontal dos lábios, sendo que as setas demonstram os nódulos endurecidos provocados pelo preenchimento do lábio superior com PMMA. Estes nódulos são exemplos de reações adversas causadas pela aplicação de PMMA.

Figura 3 - Reações adversas causadas pela aplicação de PMMA.



Fonte: ROSA; MACEDO, 2005

Outro exemplo de reação adversa ao uso do PMMA é ilustrado na Figura 4, onde é possível visualizar a necrose nasal consequente da injeção de PMMA para preenchimento na face.

Figura 4 - Defeito após debridamento da lesão.



Fonte: FADANELLI et al., 2007.

A Figura 5 ilustra o resultado da reconstituição nasal, realizada por meio de intervenção cirúrgica, devido à necrose nasal consequente da injeção de PMMA para preenchimento na face.

Figura 5 - Paciente – 30^º dia pós-operatório - frontal.



Fonte: FADANELLI et. al., 2007.

O uso de preenchimentos permanentes implica na responsabilidade médica de injeções precisas. O planejamento cuidadoso das profundidades de injeção e áreas de melhor eficácia é imperativo, assim como o domínio de eventuais complicações que podem ocorrer. Dois fatores principais estão associados ao sucesso do

tratamento: biocompatibilidade do agente e técnica de aplicação adequada (VARGAS et. al., 2009).

Infelizmente, o PMMA está sendo utilizado de modo indiscriminado em função de seu baixo custo. Ainda, sua venda não é restrita, de modo que profissionais não médicos ou mesmo médicos sem especialização adequada fazem aplicações da substância (CHRISTENSEN, 2005).

Os relatos de casos de eventos adversos disponíveis na literatura demonstram que certos polímeros sintéticos, quando usados para aumento de partes moles da face, podem produzir complicações significativas. No caso do PMMA tem-se um agravante em função de sua indicação e uso indiscriminado em demais áreas do corpo e correção de defeitos congênitos ou adquiridos e de estruturas profundas como perdas ósseas.

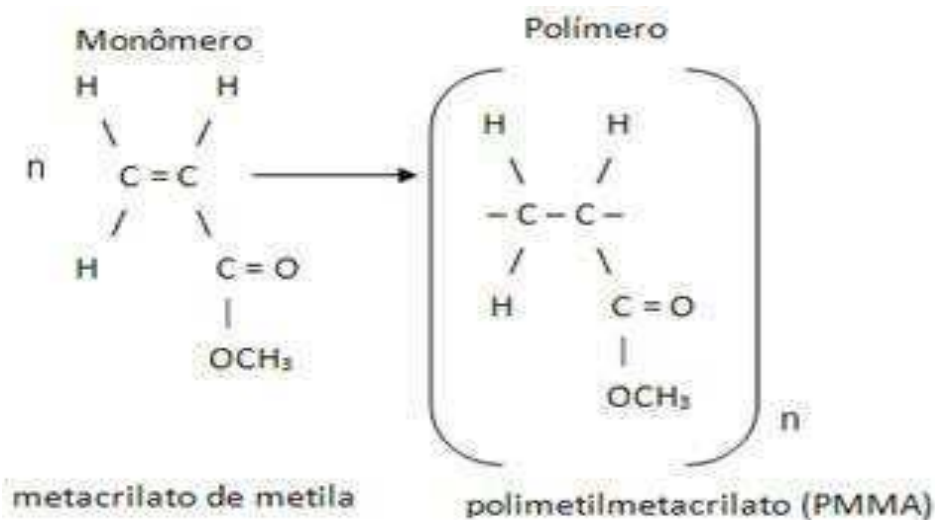
3.3 POLIMETILMETACRILATO (PMMA)

O PMMA é um polímero termoplástico completamente amorfo a temperatura ambiente. Possui alta resistência química e mecânica e excelente estabilidade dimensional, devido às suas cadeias poliméricas rígidas, que apresentam alternadamente um grupamento metila ligado aos átomos de carbono da cadeia principal.

Apresenta boas propriedades ópticas e resistência a intempéries, ao impacto e a vários produtos químicos, embora seja atacado por solventes orgânicos comuns (ODIAN, 2004).

A Figura 6 indica a molécula de PMMA, obtida a partir do monômero metacrilato de metila.

Figura 6 - Molécula de PMMA.



Fonte: www.alunosonline.com.br, 2014.

Os termoplásticos acrílicos (PMMA) são obtidos da polimerização dos ésteres acrílicos, gerando materiais como as chapas fundidas ou “cast”, chapas extrusadas, tubos, tarugos, filmes e grânulos para moldagem por injeção ou extrusão (INDAC, 2014).

Apesar dos monômeros acrílicos serem conhecidos desde 1843, sua expansão começou a ocorrer somente em 1901 com os estudos realizados na Alemanha pelo Dr. Otto Rohm. Em 1927 a Rohm & Haas produziu industrialmente o primeiro polímero acrílico (polimetil acrilato) sob o nome de “acrilóide” e “plexigum”, o qual foi vendido com uma solução do polímero em solvente orgânico e foi usado principalmente em lacas e formulações para revestimentos superficiais (INDAC, 2014).

Em 1932, o inglês J. W. C. Crawford desenvolveu um método simples e econômico de se obter o metil metacrilato, enquanto Rowland Hill estudava em profundidade a polimerização deste monômero. Atualmente, essa classe de polímeros é representada por inúmeros materiais, sendo o polimetilmetacrilato para plásticos e tintas e as fibras de poliacrilonitrila para uso têxtil os que apresentam maior interesse comercial. Comercialmente, o polimetilmetacrilato é fornecido na forma de chapas e de grânulos ou pó para moldagem o qual é moldado pelas técnicas convencionais de transformação dos termoplásticos (INDAC, 2014).

A polimerização do MMA pode ser feita por várias técnicas, como as polimerizações em massa, solução, suspensão e emulsão. Para aplicações que

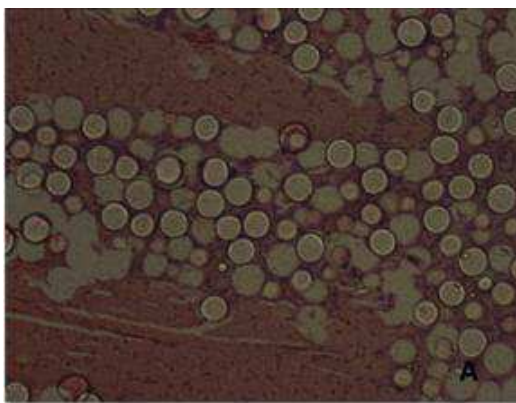
demandam um material forte e rígido, obtidos a partir da moldagem do PMMA, são usadas as técnicas em massa e suspensão. Como exemplos, podem ser citados letreiros, tubos, lentes de contato, substituição de vidros em janelas, entre outros. Para aplicações como materiais não rígidos, as técnicas em solução e emulsão são mais apropriadas. Como exemplos podem ser citados aditivos para óleos, fluidos, pigmentação, redução da contração de lã, aumento da resistência à abrasão, *etc.* (ODIAN, 2004).

Destacam-se no PMMA suas propriedades ópticas e mecânicas que, aliadas ao seu fácil processamento e a sua biocompatibilidade, o tornam um dos polímeros mais aplicados na área médica. O PMMA é usado para fabricação de bombas de sangue, membranas para diálise de sangue e diagnósticos *in vitro*, próteses oculares e lentes de contato (PARK, 1995). Entretanto, é na odontologia e ortopedia que o PMMA tem mais espaço, embora seu uso nas próteses seja cercado de cuidados, devido a possíveis estimulações alergênicas, justificadas pela liberação tardia de monômeros não incorporados (NETTO et. al., 2009).

A biocompatibilidade do PMMA é uma de suas principais características, e também merece destaque. Durante a Segunda Guerra Mundial pedaços de PMMA foram encontrados em pilotos feridos durante a queda de aviões, sem que fossem observadas quaisquer reações significativas do tecido (PARK, 1995).

Sob a forma de microesferas de PMMA, suspensas em solução de colágeno bovino, carboximetilcelulose ou hidroxietilcelulose e gel de gluconato de magnésio, tem sido utilizado em técnicas de implante injetável para correções estéticas ou funcionais, não possuindo ação farmacológica. A composição do produto e o tamanho das microesferas variam de acordo com os fabricantes, sendo comumente utilizadas esferas com tamanhos entre 30 e 50 μm (FMUSP, 2014; Gemat/GGTPS/Anvisa, 2006). O PMMA funciona como um bioexpansor promovendo o preenchimento da região onde é aplicado e assim, produzindo resultados permanentes através de estímulo a deposição de fibras elásticas e colágenas e também a formação de células gigantes na área envolvida. Há uma reação inflamatória no local da aplicação com formação de um granuloma tipo corpo estranho em aproximadamente duas semanas, estabilizando-se em um período de oito semanas (Gemat/GGTPS/Anvisa, 2006). A Figura 7 ilustra as microesferas de PMMA.

Figura 7 - Microesferas de PMMA



Fonte: Medeiros et. al.,2014.

O PMMA é um preenchedor permanente, aloplástico, usado em próteses cirúrgicas ortopédicas há mais de 50 anos. Em 1936, foi descoberto que a mistura de PMMA sólido com o monômero líquido MMA gerava uma massa pastosa, em função do desenvolvimento de um emaranhado de cadeias de PMMA, formado pelas cadeias “antigas” já existentes e as novas em crescimento devido ao processo de polimerização (HENDRIKS et. al., 2004).

O PMMA é indicado para o preenchimento de rugas profundas como sulco nasogeniano e em tratamento da lipoatrofia facial associada ao HIV. Deve ser injetado através de microcânulas de 30 gauge no plano subcutâneo ou mais profundo, próximo dos ossos (DONOFRIO, 2005; MCCLELLAND, 1997).

A grande vantagem do produto é o seu baixo custo. No entanto, apresenta como desvantagens: a necessidade de teste pré-preenchimento quando suspenso em colágeno bovino; muito denso e viscoso, impossibilitando aplicações superficiais ou em mucosas; aplicação dolorosa; risco de irregularidades na área preenchida e de endurecimento local; risco de reações imunológicas de corpo estranho com formação de granulomas e reações inflamatórias crônicas incluindo hiperemia e edemas crônicos, linfedema de lábio, e reações autoimune; poucos estudos clínicos sérios conduzidos e poucos dados sobre sua evolução em longo prazo. (FMUSP, 2014).

Conforme o veículo de suspensão utilizado, têm-se as diversas apresentações comerciais, em diferentes concentrações. Usualmente as apresentações comerciais podem ser de 2%, 10% e 30%, conforme a concentração de PMMA. O produto é de caráter permanente, havendo apenas a absorção do veículo. É empregado no

preenchimento de sulcos, de rugas profundas, de cicatrizes, de defeitos dérmicos, de tecidos moles e ósseos. O PMMA não é alergênico, porém depende do veículo utilizado para ser considerado completamente inerte no organismo (VARGAS et. al., 2009).

Quanto à histologia, após a implantação do PMMA no organismo, ocorre a chegada de macrófagos ao local que identificam as microesferas de tamanho incompatível para sua fagocitose e o processo evolui para a formação de um granuloma. Segundo a literatura, as complicações com a formação de granulomas variam entre 2,5 a 0,01% das aplicações, considerando os diferentes fabricantes de preenchimentos com PMMA (VARGAS et. al., 2009).

3.4 LEGISLAÇÃO APLICÁVEL AOS IMPLANTES DE PMMA

De acordo com a Lei n. 6.360 de 1976 (BRASIL, 1976) e com a Resolução RDC/Anvisa n. 260 de 2002 (BRASIL, 2002), para a finalidade de uso em procedimentos estéticos o PMMA é considerado um produto para saúde, tendo o registro na Agência obrigatório para sua fabricação, importação, exportação, comercialização, exposição à venda ou entrega ao consumo.

Os implantes injetáveis a base de PMMA são registrados na Anvisa como produtos para a saúde, de acordo com a Resolução – RDC/Anvisa n. 185 de 2001, enquadrados na regra nº 8, sendo sua classificação de risco como Classe III (Alto Risco).

Como todo produto médico, para ser fabricado de forma que seu uso não comprometa a segurança dos pacientes, consumidores ou de pessoas envolvidas na fabricação ou utilização do produto médico, conforme condições e finalidades previstas, o PMMA, deve atender aos requisitos mínimos de segurança e eficácia determinados na Resolução RDC/Anvisa n. 56 de 2001. (BRASIL, 2001)

O Ministério da Saúde, por meio da Portaria SAS/MS n. 118 de 2005 (DOU, 2005), instituiu a realização de procedimentos cirúrgicos com aplicações de PMMA em pacientes soropositivos, com acesso gratuito e universal aos serviços do Sistema Único de Saúde (SUS). Tal medida visa a atenuar as repercussões negativas que a lipodistrofia possa vir a causar nesses pacientes, tais como percepção negativa da

imagem corporal, medo da revelação forçada do diagnóstico, abandono do tratamento antirretroviral e, até mesmo, esquivas sociais.

Como medida de interesse sanitário, a Resolução - RE/Anvisa n. 2.732 de 2007 proibiu a manipulação em farmácias de produtos compostos pela substância POLIMETILMETACRILATO, em todo o território nacional, para fins de medicina estética e reparadora, por não preencher os requisitos legais e regulamentares e não atender as condições sanitárias exigidas pela Anvisa (BRASIL, 2007).

O Conselho Federal de Medicina (CFM), órgão que possui atribuições constitucionais de fiscalização e normatização da prática médica no país, emitiu em 2010, Nota Técnica contendo restrições ao uso do PMMA somente para fins estéticos e Alerta Público sobre Procedimentos de Preenchimentos estéticos em 2006. Com a publicação da Lei do Ato Médico (Lei 12.842/13), a realização de procedimentos invasivos deve ser feita apenas por médicos capacitados.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste (CERTBIO), localizado na Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

4.2 MATERIAIS

Foram avaliadas amostras de implantes de PMMA que possuem registros na ANVISA, aptas a comercialização no Brasil para procedimentos de bioplastia, em três diferentes concentrações nominais de PMMA, a saber: 2%, 10% e 30%.

As amostras foram adquiridas comercialmente de distribuidora regularizada junto à Anvisa para comercialização do implante de PMMA.

Segundo informações do fabricante o produto é composto por carboximetilcelulose, polimetilmetacrilato, ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA), ringer lactato e gluconato de cálcio. Possui apresentações em frasco-ampola estéril com volume de 2,0 ml, 5,0 ml e 10 ml e seringa estéril com volume de 1,0 ml, 1,5 ml e 3,0 ml nas concentrações de polimetilmetacrilato que variam entre 2%, 10% e 30%.

Não foi possível a aquisição de implantes de PMMA de outro fabricante, pois o mesmo se negou a fornecer o produto, apesar de plenamente justificado o interesse acadêmico para este estudo.

4.3 MÉTODOS

Foram avaliadas três amostras nas concentrações nominais de 2%, 10% e 30% de PMMA. Cada amostra foi lentamente retirada do respectivo frasco utilizando-se a agulha fornecida na caixa do produto, após colocar o frasco na posição invertida para que o produto se desloque para a proximidade da tampa de borracha do mesmo. Precauções foram tomadas de forma a não injetar ar no interior da

amostra. Caso existissem bolhas, seria necessário empurrar o êmbolo da seringa suavemente, a fim de eliminá-las pela ponta da seringa e da agulha.

As seringas foram identificadas e codificadas apenas com as respectivas concentrações para sigilo do fabricante e separadas em triplicata para a realização dos ensaios de caracterização.

4.4 CARACTERIZAÇÕES

As amostras de PMMA com diferentes concentrações (2%, 10% e 30%) foram caracterizadas por: Difração de Raios-X (DRX); Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR); Análise de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC); Microscopia Ótica (MO) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).

4.4.1 Difração de Raios X (DRX)

Os métodos de difração de raios-X são os mais eficazes para determinar a estrutura cristalina dos materiais. Métodos de difração podem identificar compostos químicos a partir de sua estrutura cristalina e não das suas composições de elementos químicos. Desta forma, os diferentes compostos (ou fases) que têm a mesma composição podem ser identificados (YANG, 2008).

A caracterização por Difração de Raios X serviu para identificar as fases cristalinas presentes no material, através de análise em temperatura ambiente em um aparelho da marca Shimadzu, modelo 7000, utilizando-se de radiação $K\alpha$ do cobre (1,5418 Å), tensão de 40kV e corrente 30mA em um intervalo de 2θ numa varredura entre 5,0 e 70,0 graus a uma velocidade de 2°/min.

4.3.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

As análises utilizando a técnica de espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) das amostras foram realizadas em temperatura ambiente e o equipamento utilizado foi um Spectrum 400 da Perkin Elmer. A técnica

FTIR foi usada para identificar os grupos funcionais característicos do material em estudo na faixa de espectro de 4000 a 400 cm^{-1} .

4.4.2 Análise de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A análise de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) mediu a diferença da temperatura fornecida a uma matéria prima e a um material de referência utilizando-se de equipamento DSC Q20 (TA Instruments) operacionado por atmosfera de nitrogênio para análise de Transições de fase do material em estudo.

4.4.3 Microscopia Ótica (MO)

A caracterização por MO foi realizada em um Microscópio Óptico HIROX, com resolução máxima de 3500X, por luz refletida, acoplado a uma estação de Captura e Análise de Imagens com Software e servirá como complemento para análise morfológica da superfície dos implantes.

4.4.4 Microscopia Eletrônica de Varredura – MEV / Energia Dispersiva de raios X -EDS

A caracterização por MEV é uma técnica utilizada para análise microestrutural da morfologia e da topografia sobre superfícies dos sólidos e será utilizada para esta pesquisa o equipamento da marca PHENOM, modelo MEV PROX, fabricante PHENOM WORD aumento máximo de 40000x, profundidade de foco 1mm, resolução de 30nm, tensão de 5, 10 e 15 KV, baixo vácuo e pressão variada (1 a 270 Pa), sem recobrimento metálico, mesmo em amostras não condutoras. As amostras foram desidratadas. O Detector de EDS é interno no microscópio, o qual identifica os elementos químicos presentes numa amostra e foram identificados através do espectro de raios X emitido pela amostra.

5 RESULTADOS E DISCUSSOES

5.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX)

Os difratogramas de Raios-X (DRX) obtidos das amostras de PMMA, nas diversas concentrações avaliadas estão ilustrados nas Figuras 8, 9 e 10.

Figura 8 - Difratograma do PMMA, com concentração de 2%.

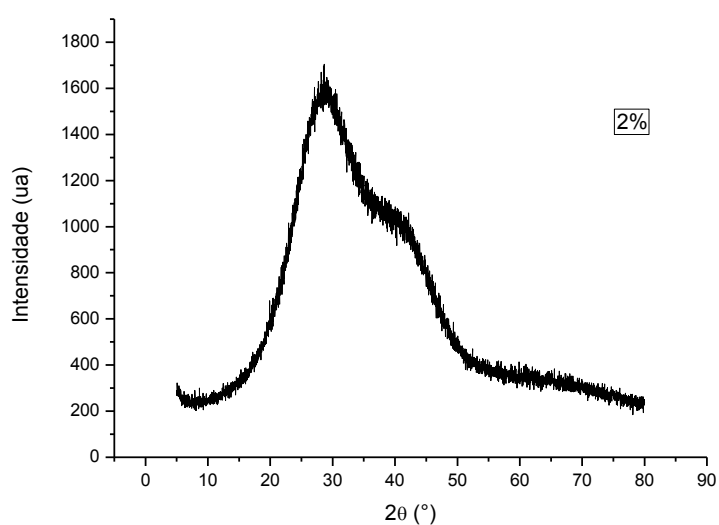


Figura 9 - Difratograma do PMMA, com concentração de 10%.

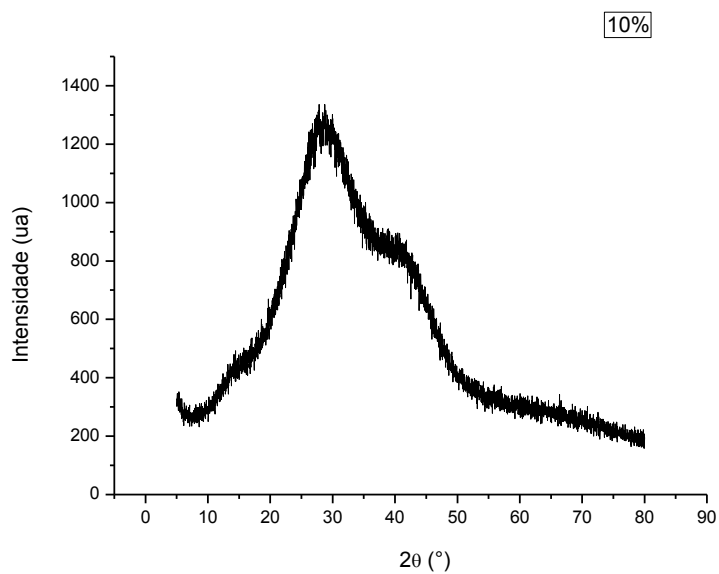
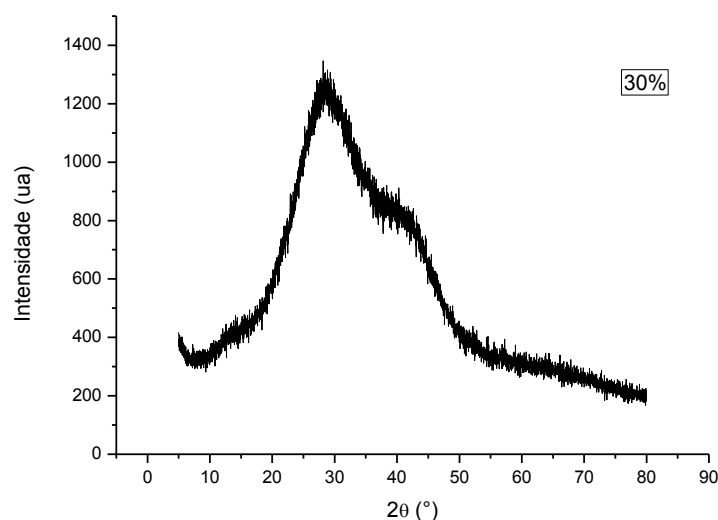


Figura 10 - Difratoograma do PMMA, com concentração de 30%.



Conforme demonstrado nas Figuras 8, 9 e 10 observou-se um comportamento típico de polímeros semicristalinos em todos os difratogramas do PMMA, com picos de bases largas iniciados entre 10° e 50° , condizentes com os difratogramas apresentados por Rajendran (2002) para o PMMA.

A cristalinidade do implante de 2% PMMA foi de 6.8604 (%), a do implante de 10% de PMMA foi de 9.1610 (%) e a do implante de 30% de PMMA foi de 9.9642% calculada pelo próprio aparelho de difração de Raios-X. Com esses resultados infere-se que quanto maior a porcentagem de PMMA na amostra, maior sua cristalinidade. Usualmente correlaciona-se o pico de intensidade no difratograma com o grau de cristalinidade, desta forma a amostra com concentração de 2% teria o maior grau de cristalinidade.

No entanto, não houve variação significativa no comportamento das amostras em função do aumento da concentração. As discrepâncias nas intensidades relativas podem ser justificadas devido à existência de orientação cristalina preferencial em cada uma das amostras.

5.2 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

A técnica de FTIR foi utilizada com o objetivo de demonstrar os espectros (bandas características dos grupos funcionais) do implante de PMMA nas diversas concentrações.

As Figuras 11, 12 e 13 ilustram os espectros do PMMA, nas concentrações avaliadas, ou seja: 2%, 10% e 30%.

Figura 11 - Espectro do PMMA, com concentração de 2%.

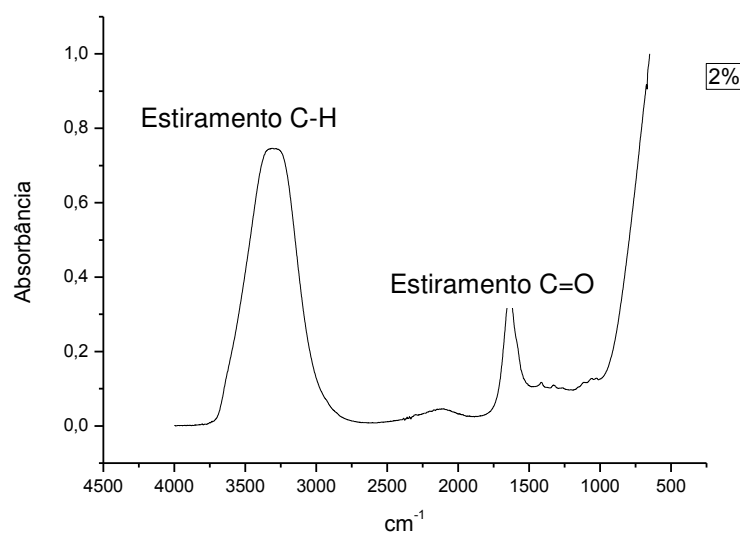


Figura 12 - Espectro do PMMA, com concentração de 10%.

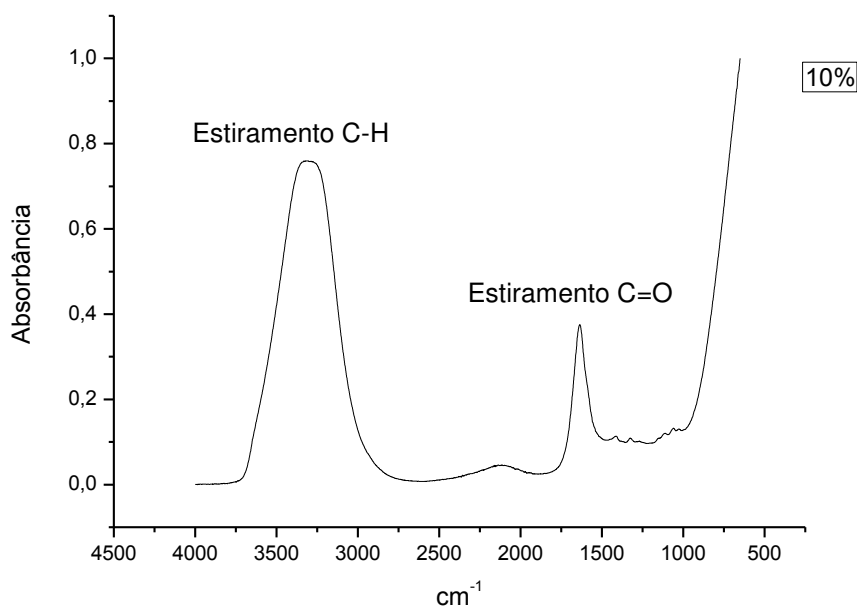
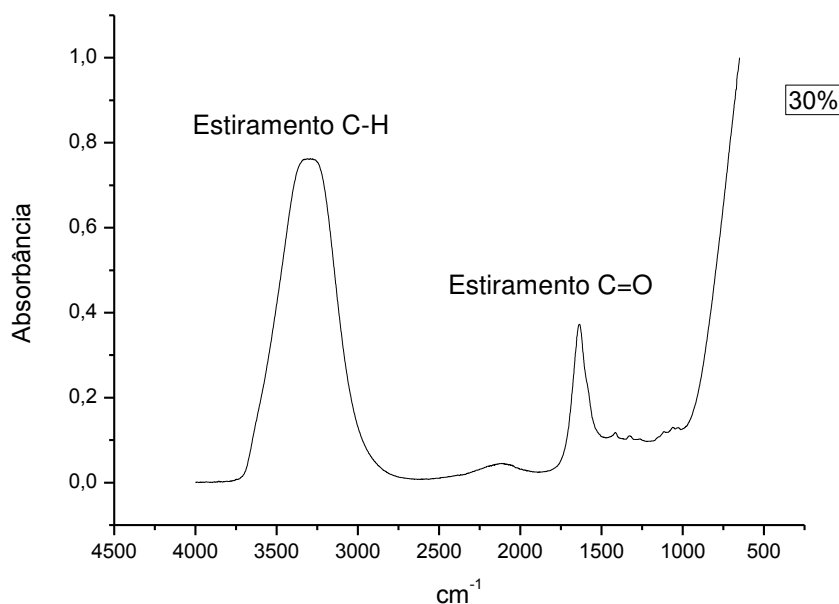


Figura 13 - Espectro do PMMA, com concentração de 30%.



De acordo com os espectros das Figuras 11, 12 e 13, pode-se afirmar que ambas as concentrações possuem os mesmos grupos funcionais.

A banda em torno de 3500 cm^{-1} é referente ao estiramento axial dos grupamentos C-H. A vibração C=O de cetonas aparece no espectro de FTIR como uma banda intensa por volta de 1700 cm^{-1} .

Os espectros característicos das amostras estão de acordo com Rajendran (2002), pois apresentam as absorções relativas ao PMMA, que refletem a presença das ligações C-O no polímero.

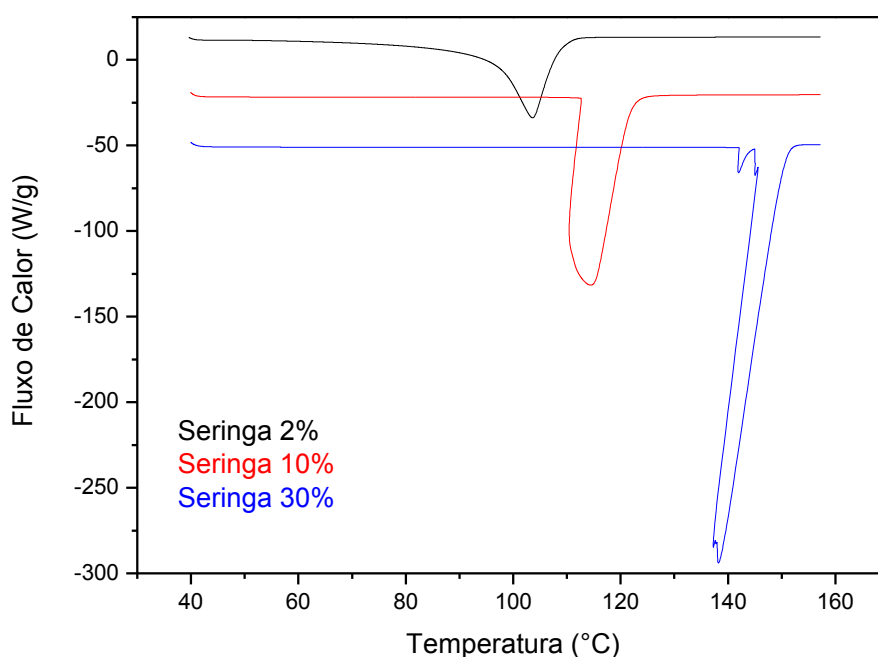
Além de condizentes com a literatura estes resultados são importantes para os objetivos deste estudo, pois em todas as amostras foi possível perceber a composição majoritária do PMMA no produto.

Para o sucesso da técnica de preenchimento, as microesferas de PMMA devem ser encapsuladas, enquanto o veículo deve ser absorvido pelo organismo. Quanto mais puras as microesferas maior será a possibilidade de encapsulamento das mesmas face à biocompatibilidade do PMMA.

5.3 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

Na Figura 14 pode-se observar as curvas DSC das amostras do PMMA, nas concentrações de 2%, 10% e 30% sob atmosfera de N₂ na faixa de temperatura entre 25 e 160°C.

Figura 14 - DSC para as amostras de PMMA (2%, 10% e 30%).



As curvas DSC mostram que o PMMA tem um pico com comportamento endotérmico, verificou-se que ele está de acordo com Petrus (1998) este pico segundo a literatura trata-se do ponto de fusão. Nota-se que quanto maior a concentração de PMMA mais elevado torna-se o ponto de fusão. O resultado do ensaio de DSC corrobora com o ensaio de DRX, quanto maior a adição de PMMA, maior a cristalinidade.

O limite superior da temperatura foi estabelecido em 160°C em função da especificidade do implante de PMMA, haja vista a temperatura corporal de um ser humano ser de aproximadamente 37°C. Desta forma, o implante de PMMA não estará sujeito a esforços térmicos quando implantado.

Ainda, face à necessidade de desidratação das amostras para a realização dos ensaios a adoção de temperaturas superiores a 160° poderia degradar as amostras.

5.4 MICROSCOPIA ÓTICA (MO)

Nas Figuras 15, 16 e 17 são observadas as microscopias óticas das amostras de PMMA, com concentrações de 2%, 10% e 30%, respectivamente, com aumentos de 350x e 1050x.

Figura 15 - Microscopia ótica do PMMA na concentração de 2%.

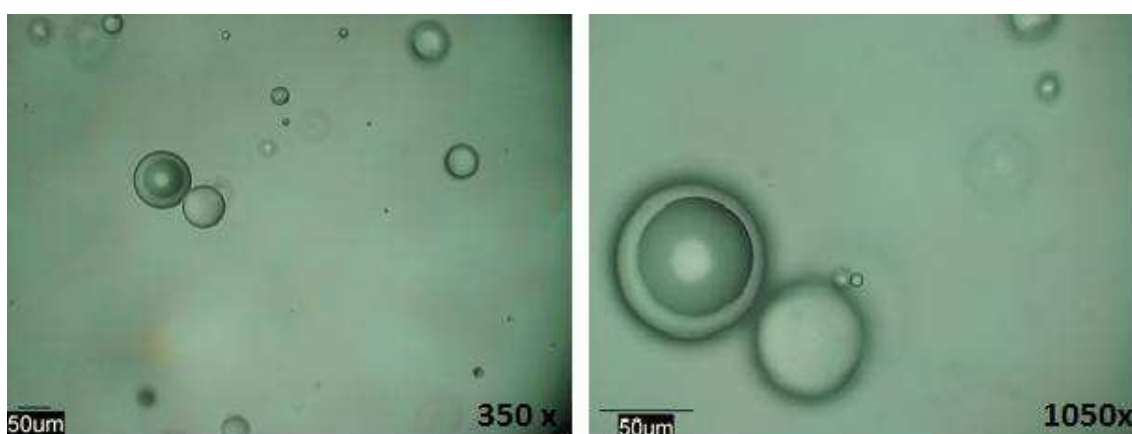


Figura 16 - Microscopia ótica do PMMA na concentração de 10%

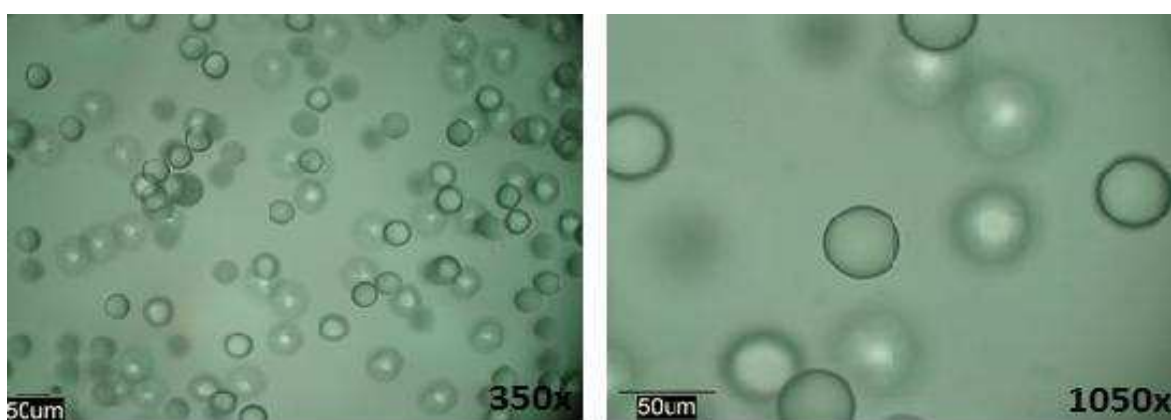
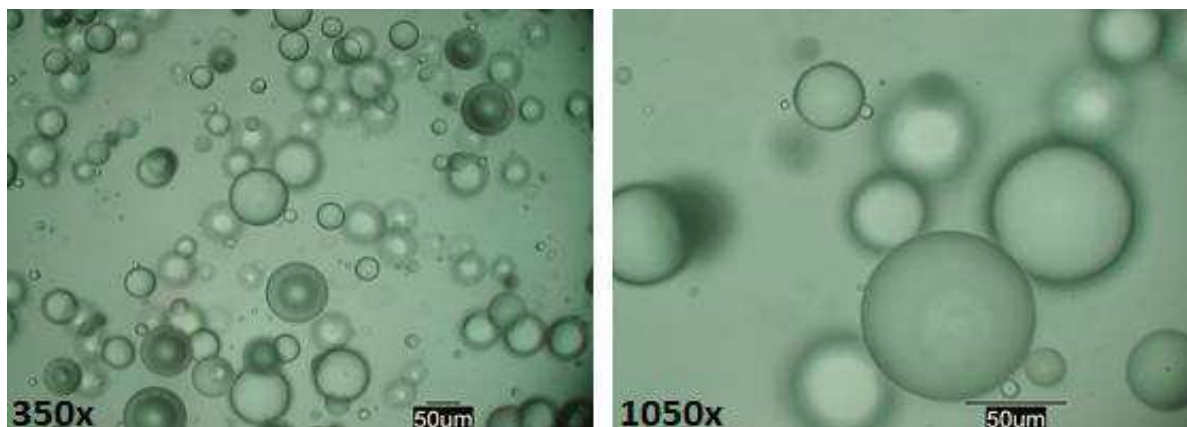


Figura 17 - Microscopia ótica do PMMA na concentração de 30%.



Verifica-se que as amostras de PMMA possuem formato esférico, entretanto em todas as concentrações foi possível visualizar tamanhos diferentes para as microesferas de PMMA, corroborando com Picquadio et. al. (2008).

No estudo realizado por Picquadio et al. (2008), foram comparadas as características das microesferas de PMMA presentes em 5 tipos de implantes disponíveis nos mercados brasileiro, americano, canadense e europeu. Por meio de análise padronizada com microscopia eletrônica de varredura, os autores observaram uma alarmante diversidade na morfologia e no tamanho das esferas contidas em dois produtos fabricados no Brasil. Quando comparados ao material de última geração produzido nos EUA, tornam-se evidentes as falhas detectadas na confecção das microesferas presentes nos produtos nacionais.

De acordo com as informações do produto, fornecidas pelo fabricante, as microesferas de PMMA em suspensão coloidal devem possuir diâmetros entre 30 a 50 μm . Segundo o fabricante as microesferas não são passíveis de fagocitose em virtude de seu tamanho e da ausência de qualquer irregularidade em sua superfície, permanecendo assim, inabsorvíveis e sem capacidade de migração.

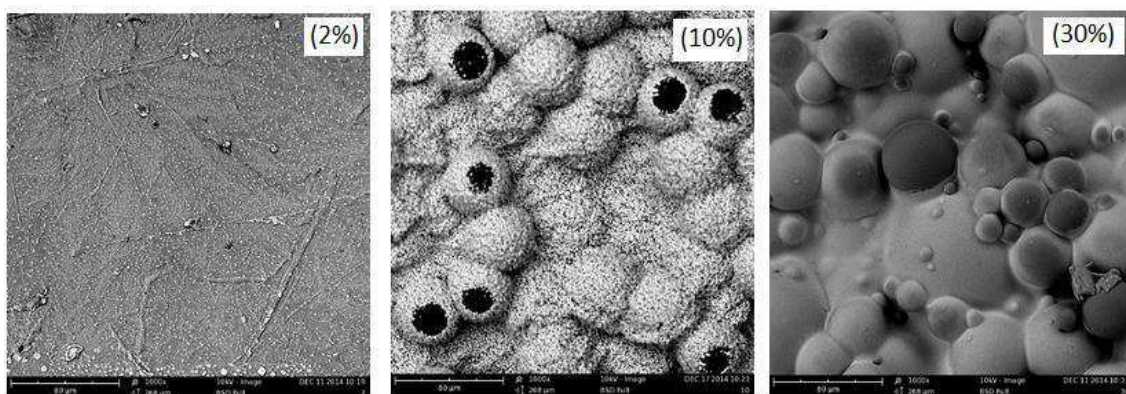
No entanto conforme Vargas et. al. (2009), Sousa et. al. (2008) microesferas com menos de 20 μm podem ser fagocitadas, sofrendo migração para outros órgãos, incluindo os órgãos linfoides secundários.

Desta forma, faz-se necessário o estabelecimento de normas técnicas específicas para o uso do PMMA como preenchedor dérmico e de novos parâmetros para avaliação da qualidade dos produtos e maior controle sobre sua produção.

5.5 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA – MEV / ENERGIA DISPERSIVA DE RAIOS X -EDS

A Figura 18 ilustra as micrografia das amostras de PMMA nas concentrações de 2%, 10% e 30%.

Figura 18 - micrografia das amostras de PMMA nas concentrações de 2%, 10% e 30%.



Assim como na microscopia ótica pode-se observar a distribuição e morfologia das esferas de PMMA, corroborando com Medeiros et. al., (2014).

Observa-se na micrografia da amostra com concentração de 2% uma topografia diferente das amostras de 10% e 30% devido à concentração bem inferior de PMMA, sendo possível inferir que em um aumento superior seria possível visualizar o formato das microesferas do PMMA.

Nota-se uma diferença nas superfícies das amostras com concentração de 10% e 30% de PMMA, isso provavelmente ocorreu devido à desidratação, onde uma das amostras ficou em contato com o ar e a outra não. A superfície enrugada ocorreu devido à desidratação do implante.

As Figuras 19, 20 e 21 ilustram o EDS de PMMA nas concentrações de 2%, 10% e 30%, respectivamente.

Figura 19 - EDS da concentração de 2% de PMMA

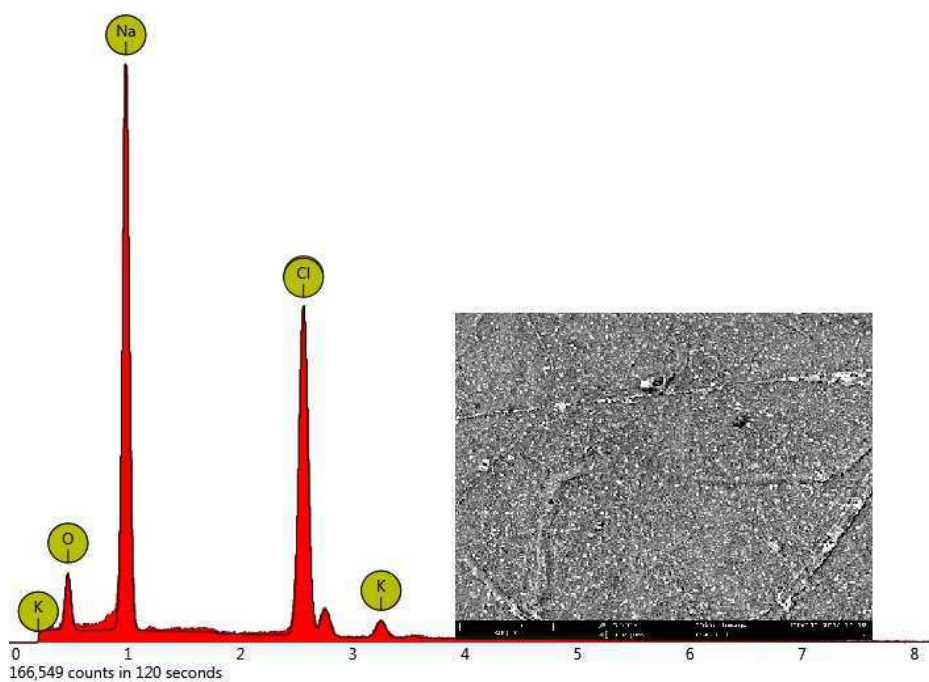


Figura 20 - EDS da concentração de 10% de PMMA

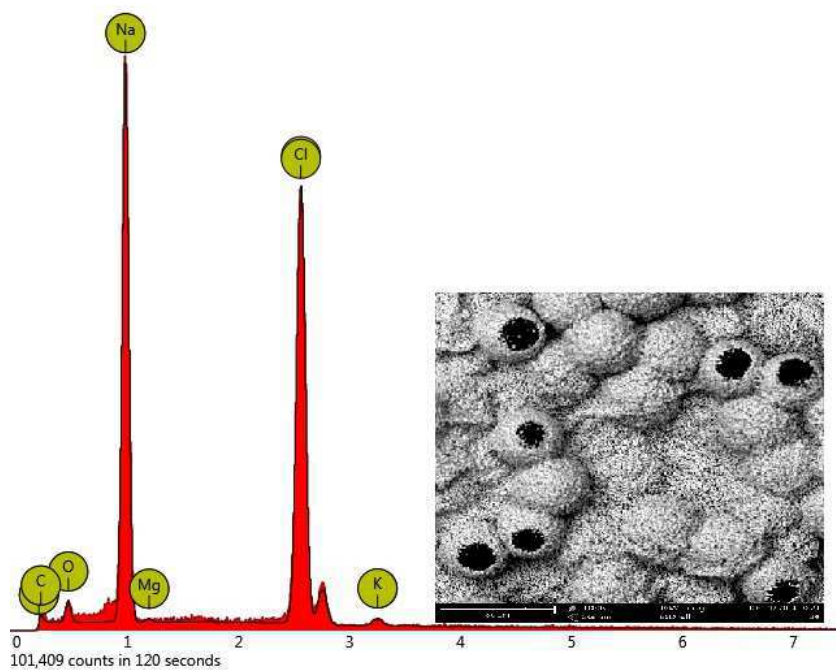
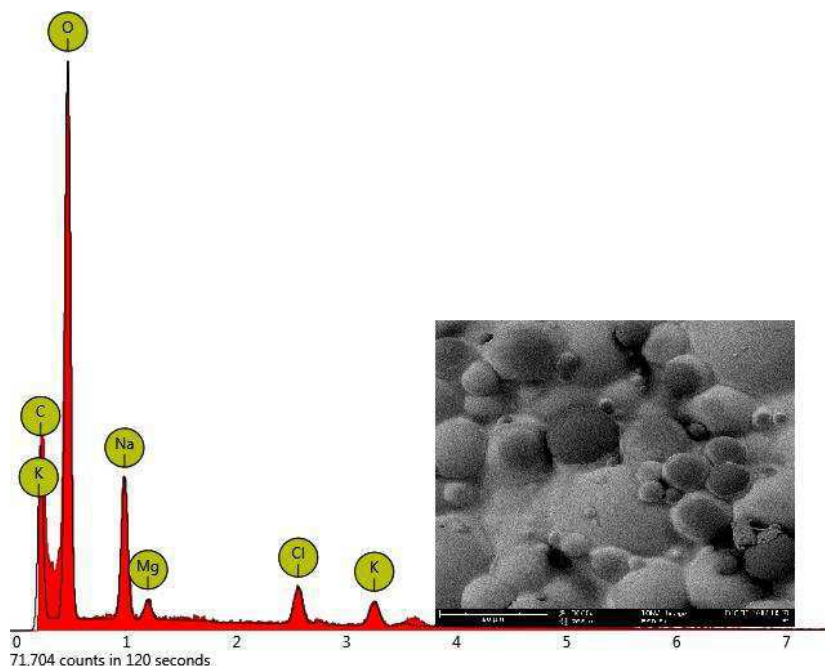


Figura 21 - EDS da concentração de 2% de PMMA



Para avaliação do EDS foi construída uma tabela com os valores de percentual de Massa dos implantes de 2%, 10% e 30% de PMMA.

Tabela 2 - Identificação e composição química de 2%, 10% e 30% de PMMA realizada por Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS).

ELEMENTOS	2%	10%	30%
O	11,6%	4,7%	65,5%
Na	49,9%	47,6%	19,0%
Cl	35,8%	45,7%	4,7%
C	-	0,4%	4,4%
K	2,7%	1,2%	4,3%
Mg	-	0,4%	2,1%

A partir do ensaio de EDS, representado nas Figuras 19, 20 e 21 e seus resultados expressos na Tabela 2 foram encontrados os elementos Oxigênio, Sódio, Cloro, Potássio presentes em todas as concentrações de PMMA. Nas amostras com concentração de 10% e 30% também foi encontrado o Carbono e Magnésio, sendo isso justificado pela maior concentração de PMMA na amostra. Os elementos encontrados estão em conformidade com os dados fornecidos pelo fabricante. A variação diferente entre os elementos ocorrida pode ter sido ocasionada pelo processo térmico ao qual a amostra foi submetida para ensaio EDS.

6 CONCLUSÃO

Os resultados da técnica de DRX possuem aderência aos resultados esperados na literatura técnica, pois os difratogramas de Raios-X mostraram comportamento semicristalino do PMMA, com o aumento da cristalinidade em função do aumento da concentração do produto.

Com a técnica de FTIR constatou-se os grupos funcionais presentes nos implantes, conforme espectros de infravermelho esperados. Pode-se concluir com os resultados de DSC que o pico endotérmico aumentou de acordo com as variações de concentração do PMMA.

Por meio das técnicas de MO e de MEV verificou-se uma variabilidade significativa no tamanho e na morfologia das microesferas de PMMA.

Faz-se necessário o estabelecimento de normas técnicas específicas para o uso do PMMA como preenchedor dérmico e de novos parâmetros para avaliação da qualidade dos produtos e maior controle sobre sua produção.

A utilização inadequada da bioplastia e sua execução por profissionais não capacitados deve ser objeto de ações mais intensivas de fiscalização das autoridades competentes.

REFERÊNCIAS

- ALEX F.: Bioplastia: A plástica do terceiro milênio. 2010, disponível em: <http://portalbraganca.com.br/belezaesaude/bioplastitia-a-plastica-do-terceiro-milenio-dr-%C2%BA-fabio-alex.html>. Acesso em 15/12/2014.
- AMARD, P. et al.: The Effects of Polylactic Acid as Therapy for Lipoatrophy of the Face. Abstrat of 2nd Internatinal Workshop on Adverse Drug Reaction and Lipodystrophy in HIV. Toronto, Canada, sep, 2000.
- ANDREWS, J.M.: Biomateriais em Cirurgia Plástica. Cirurgia Plástica Reparadora e Estética, MEDSI, cap18, 115-121, 1993.
- BRANDT, F.S.; CAZZANIGA, A.: Hyaluronic Acid Fillers: Restylane and Perlane. Facial Plastic Surgery Clinics of North America, Philadelphia, v. 15, n. 1, p. 63-73, Feb. 2007.
- BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Publicada no DOU em 24 de setembro de 1976.
- BRASIL - 1. Anvisa. Resolução RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001. Aprova o Regulamento Técnico que consta no anexo desta Resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Publicada no DOU em 06 de novembro de 2001.
- BRASIL - 2. Anvisa. Resolução RDC nº 56 de 06 de abril de 2001. Estabelece os requisitos essenciais de segurança e eficácia aplicáveis aos produtos para saúde, referidos no Regulamento Técnico anexo a esta Resolução. Publicada no DOU em 10 de abril de 2001.
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 260, de 23 de setembro de 2002. Atualiza a relação de produtos dispensados de registro em substituição à Portaria n.º 543, de 29 de outubro de 1997, da extinta Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde,
- BRASIL. Anvisa. Resolução RE nº 2.732, de 5 de setembro de 2007. Como medida de interesse sanitário, dar publicidade à proibição de manipulação em farmácias de produtos compostos pela substância polimetilmetacrilato, em todo o território nacional, para fins de medicina estética e reparadora, por não preencher os requisitos legais e regulamentares e não atender as condições sanitárias exigidas por esta agência nacional de vigilância sanitária. Publicada no DOU em 06 de setembro de 2007.

CHRISTENSEN L, BREITING V, JANSSEN M, VUUST J, HOGDALL E. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plast Surg.* 2005; 29(1):34-48.

DE MAIO, M. The Minimal Approach: An Innovation in Facial Cosmetic Procedures. *Aesthetic Plastic Surgery, Philadelphia*, v. 28, n. 5, p. 295-300, Sep-Oct. 2004.

DE MAIO, M.; RZANY, B. Substâncias de preenchimento em medicina estética. 1. ed. São Paulo: Editora Santos, 2007.

DONOFRIO, L. M. Preenchimento com gordura autóloga. Carruthers j, Carruther A, editores. *Técnicas de preenchimentos. Série procedimentos em dermatologia cosmética.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. P.57-58.

FADANELLI, R. G.; TERRES, M.; BINS-ELY, P.; CHEM, R. C. Reconstrução de nariz após necrose por Injeção de polimetilmetacrilato na face- relato de dois casos. *Arquivos Catarinenses de Medicina - Volume 36 - Suplemento 01 - 2007*

FMUSP – Cirurgia Plástica, Fundamentos de Medicina Estética e Laser, CAPÍTULO 7• PREENCHEDORES CUTÂNEOS. Disponível em: <http://plastica.fm.usp.br/estetica/capitulo-7.html>. Acesso em 11 de junho de 2014.

GEMAT/GGTPS/ANVISA, NOTA TÉCNICA: Enquadramento sanitário do produto Polimetilmetacrilato - PMMA. Possibilidade de manipulação em farmácias magistrais. Brasília, 27 de setembro de 2006.

HENDRIKS, J.G., VAN HORN, J.R., VAN DER MEI, H.C., BUSSCHER, H.J., 2004, "Backgrounds of Antibiotic-Loaded Bone Cement and Prosthesis-Related Infection", *Biomaterials*, v. 25, n. 3, pp. 545-556.

INDAC – Instituto Nacional para Desenvolvimento do Acrílico. Apostila: Acrílico do começo ao fim. Disponível em: http://www.indac.org.br/arquivos/acrilico_indac.pdf. Acesso em 11/06/2014.

LEMPERLE G, MORHENN V, CHARRIER U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2003; 27(5):354-66.

LEMPERLE G, MORHENN VB, PESTONJAMASP V, GALLO RL. Migration studies and histology of injectable microspheres of different sizes in mice. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 113(5):1380-90.

MCCLELLAND, M.; EGBERT, B.; HANKO, V.; BERG, R.A. & DeLUSTRO,F.: Evaluation of Artecoll Polymethylmethacrylate Implant for Soft-Tissue Augmentation: Biocompatibility and Chemical

MEDEIROS C.C.G, BORGHETTI R.L., NICOLETTI N., SILVA V.D., CHERUBINI K., SALUM F.G., FIGUEIREDO M.A.Z. Polymethylmethacrylate dermal fillers: evaluation of the systemic toxicity in rats: *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014; 43: 62–67 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2013.06.00>.

MONTEIRO, E. O, PARADA, M. O. B.: Preenchimentos faciais – parte um. Revista Brasileira de Medicina – RBM jul 10 V 67 Especial Dermatologia. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4342. Acesso em 15/12/2014.

NETTO O. J.R.; WANDERLEY A. G.; ARAÚJO S. B.; EVÊNCIO L. B.; SANTANA D. P.: Estudos pré-clínicos no uso de PMMA (polimetilmetacrilato de metila): análise histológica. Revista Brasileira de Farmacologia. 2009; 90(2): p. 112-116.

ODIAN, G., 2004, Principles of Polymerization, 4 ed., New Jersey, John Wiley & Sons.

PARK, J.B., 1995, "Biomaterials", pp. 529-536, In: BRONZINO, J. D., The Biomedical Engineering Handbook, 1 ed, Boca Raton, CRC Press Inc.

PETRUS, J C C. MENEZES, H C. PIRES, A T N. Preparação e caracterização de membranas microporosas obtidas a partir de blendas de PVDF/PMMA. Polímeros vol.8 no.1 São Carlos Jan./Mar. 1998.

PIACQUADIO, D.; SMITH S.; ANDERSON, R. A comparison of commercially available polymethylmethacrylate-based soft tissue fillers. Dermatologic Surgery, New York, v. 34, n. 1, p. 48-52, Jun. 2008.

ROSA S. C.; MACEDO J. L. S. M. Reações adversas a substâncias de preenchimento subcutâneo. Rev. Soc. Bras. Cir. Plást. 2005; 20(4): 248-52

RAJENDRAN, S.; MAHENDRAN, O.; MAHALINGAM, T.: Thermal and ionic conductivity studies of plasticized PMMA/PVdF blend polymer electrolytes. European Polymer Journal. 2002; n. 38, p. 49-55.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA PLASTICA. Disponível em: <http://www2.cirurgioplastica.org.br/cirurgias-e-procedimentos/minimamente-invasivos/preenchimento-cutaneo>. Acesso em 11 de junho de 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, Tratado de Cirurgia Dermatológica, Cosmiatria e Laser. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=cVuLICotOlkC&printsec=frontcover&hl=pt-BR#v=onepage&q&f=false>. Acesso em 15 de dezembro de 2014.

SOUSA E. M.; COSTA E. L.; SILVA E. B.; FILHO J. A. A.; LINO-JUNIOR R. S.; JUNQUEIRA-KIPNIS A.P. Resposta inflamatória e deposição de colágeno após implante intramuscular com polimetilmetacrilato em camundongos Balb/c. Acta Scientiae Veterinarie. 2008; 36(1): p. 13-19.

VARGAS A.F, Amorim N.G, Pitanguy I. Complicações tardias dos preenchimentos permanentes. Rev Bras Cir Plást. 2009; 24(1):71-81.

YANG, L., Materials Characterization: Introduction to Microscopic and Spectroscopic Methods. John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd. 2008.