

PARECER SOBRE LINNEA SAFE®:

Composição adequada e importância da manutenção das características do produto

Resumo

O uso de gel contendo PMMA (polimetilmetacrilato) para procedimentos do tipo bioplastia, cuja aplicação dá-se de forma injetável, é uma prática crescente nas últimas décadas. Durante o desenvolvimento do produto, deve-se provar a segurança e a eficácia desse tipo de suspensão gelificada, pois ambos são requisitos que fazem parte dos itens obrigatórios para a obtenção do registro junto à Anvisa. O produto Linnea Safe® foi desenvolvido fazendo uso de matérias-primas com qualidade requerida comprovada, tanto o PMMA, quanto o veículo suspensor do gel (formado basicamente de hidroxietilcelulose - HEC). A HEC é um derivado de celulose amplamente utilizado em formulações farmacêuticas, assim como a CMC (carboximetilcelulose) e pode hidratar mais que a CMC, dependendo das condições experimentais. Essa é apenas uma das características que as diferem, podendo ser um dos motivos de sua escolha no desenvolvimento farmacotécnico. Ao fazer a aplicação do produto Linnea Safe®, comercializado pronto para o uso, é importante utilizá-lo sem modificações, pois alterações não previamente testadas podem implicar em mudanças de parâmetros físico-químicos da formulação, como: valor de pH, características eletrostáticas e viscosidade, ocasionando efeitos não previstos e respostas inadequadas no paciente, o que comprometeria sua eficácia e segurança.

Durante as últimas décadas, diferentes substâncias para preenchimento dérmico, temporário ou definitivo, vêm sendo utilizadas para fins estéticos e dermatológicos, envolvendo a correção facial e corporal (incluindo casos de lipodistrofia, correção de sulcos nasolabiais, linhas superiores dos lábios e cicatrizes de acne, dentre outros). Estas preparações podem ser formadas por suspensão/ gel de micropartículas poliméricas em veículo de viscosidade controlada, constituída de diversos agentes suspensores/ gelificantes permitidos para o propósito a que se destinam, ou seja, injetável. A resposta obtida envolve uma cascata de reações no organismo que culminam com a correção volumétrica do local onde foi administrado (1, 2).

Dentre os materiais poliméricos amplamente utilizados, destaca-se o PMMA (polimetilmetacrilato), que é biocompatível, aloplástico e seguro. É um preenchedor permanente, não absorvível e não degradável empregado para fins estéticos ou de reparação facial e corporal. A resposta na implantação de biomateriais pode variar de acordo com diferentes fatores. Dentre eles: paciente (com predisposição genética a doenças autoimunes, hipersensibilidade e comportamento pós-procedimento); profissional – experiência do responsável pela aplicação; características da matéria-prima responsável pelo efeito (PMMA), seu formato de partícula, tamanho e grau de pureza; técnica empregada, volume injetado e profundidade de aplicação. O PMMA não possui ação farmacológica e a dose a ser utilizada para o efeito desejado depende inclusive da avaliação do profissional que acompanha o paciente. Pode ser considerado imunologicamente inerte (1-6).

Um preenchedor considerado ideal para tratamento de sinais do envelhecimento e aumento de tecidos moles deve propiciar bons resultados estéticos e deveria ter efeito de longa duração. Também, deve ser seguro, biocompatível, estável no local de implantação e com baixíssimo risco de migração e complicações ao paciente (5). Quando um biomaterial é implantado no organismo humano ocorrem uma série de reações em cascata ao redor da substância, como: interações sangue-material, formação de uma matriz provisória, processo inflamatório, formação de tecido de granulação, reação do corpo estranho e geração de uma cápsula fibrosa ao redor do biomaterial (2, 3, 4, 6). O PMMA atende a estas exigências.

O mecanismo de resposta da implantação do preenchimento com o PMMA ocorre da seguinte forma: o tecido expande devido a reação inflamatória gerada pela presença do veículo na fase inicial (que é absorvido com o tempo) e pelo colágeno produzido na fase crônica (1, 2).

Uma formulação de PMMA a 30% ocasionou a presença de células do tipo corpos estranho de tamanho “gigante” ao ser injetado subcutaneamente, após 7, 30 e 90 dias da implantação e 30 dias quando foi por via intramuscular. Esta reação adquire diferentes características dependendo do plano anatômico e concentração de produto implantada, sendo mais intensa quanto mais superficial for o plano de implantação (2, 3). A aplicação do PMMA a 2% subcutâneo estimulou a resposta inflamatória com 7 dias da aplicação. Em outro experimento, o processo de inflamação aguda ocorreu de 3 a 15 dias do procedimento, envolvendo inflamação não granulomatosa com deposição de colágeno, reorganização tecidual após 30 dias da implantação até 120 dias e não se observaram microesferas em órgãos distantes (3).

O tipo e a intensidade da resposta inflamatória após a aplicação nos tecidos dependem de diversos fatores, como: tamanho das microesferas do polímero (deve ser idealmente de 37 a 43µm para as injeções dérmicas), evitando fagocitose e permitindo a liberação e estabilização do material. Neste tamanho promove-se crescimento de 80% de fibra de colágeno, ocorre maior estabilidade do polímero, menor probabilidade de dispersão do mesmo e, conseqüente, evita-se resposta inflamatória exagerada (1, 4).

Reações adversas (cuja incidência é muito baixa) podem ser ou não transitórias e são dependentes da técnica e dispositivo envolvido, como: granulomas (quanto mais profunda a aplicação, menor probabilidade de ocorrer), infecção, reação de hipersensibilidade, necrose (por erro da técnica de aplicação), mudanças vasculares, nódulos, hematomas, edema tardio, dentre outros (3–5, 6). O granuloma pode ocorrer pela qualidade inadequada da matéria-prima empregada na formulação; predisposição individual; presença de colagenase; erros no procedimento da injeção, como variação no tamanho da agulha (não recomendado, mas sim o uso de microcânula), volume inapropriado, distribuição irregular do produto e variação na profundidade da injeção (4, 5, 6). Em estudo citado por Costa *et al*, 2016 não houve migração do PMMA do local de aplicação e o processo inflamatório foi controlado e direcionado, relacionado com a homogeneidade no diâmetro das microesferas de PMMA (4).

Os produtos da Linnea Safe® envolvem o PMMA em 3 formas de apresentação: 2, 10 e 30% com finalidades diferenciadas, técnica e periodicidade de aplicação específica para cada situação. As micropartículas de PMMA estão dispersas em um veículo constituído de um agente suspensor/ gelificante de base aquosa, responsável por conferir estrutura e viscosidade apropriada ao preenchedor e outros componentes: hidroxietilcelulose, metilparabeno, propilparabeno e água para injetáveis. É muito importante manter a estabilidade de produtos como Linnea Safe®, uma suspensão gelificada, a fim de alcançar os efeitos desejados ao se aplicar o produto no organismo humano e, inclusive, evitar efeitos impróprios. O conceito de suspensão e requisitos para alcance e manutenção da sua estabilidade são indicados a seguir:

Suspensão

Sistema disperso no qual a fase interna (suspensa) constituída de um fármaco ou ingrediente finamente dividido disperso em uma fase externa líquida, denominada de veículo ou meio suspensor. A fase dispersa pode ser constituída de um polímero e o agente suspensor forma uma estrutura gelificada que pode adquirir aparência esbranquiçada ou transparente, dependendo do agente suspensor/ gelificante (7). Existem suspensões injetáveis que devem ter viscosidade adequada para ser

administradas no tecido de destino e ter fluidez pelo dispositivo de aplicação. Quando a suspensão apresenta partículas da fase dispersa com tamanho diminuto de modo a ficar dispersa no meio, a aparência pode se mostrar “gelificada”, com aspecto transparente, opalescente ou esbranquiçada.

Requisitos das preparações

1) Estabilidade química- a suspensão pode ser considerada estável quimicamente quando os princípios ativos ou componentes da fase dispersa e adjuvantes mantêm sua estrutura química intacta, sem interações entre si ou com o recipiente (8). A fim de evitar processos de oxirredução que ocasionam decomposição de ingredientes ativos ou não, utilizam-se antioxidantes, como: sulfito e metabissulfito de sódio, ácido ascórbico, BHT, BHA, tocoferóis, vitamina E e sequestrantes de metais como EDTA e derivados e ácido cítrico (8).

2) Estabilidade física- as partículas da fase interna da suspensão devem ser pequenas e ter superfície uniforme, a fim de evitar a separação e/ou sedimentação, consequência do ajuste adequado da viscosidade. Deve-se considerar que para o uso parenteral, a formulação deve ter de viscosidade muito baixa, com aspecto gelificado fluído, a fim de facilitar a retirada do recipiente e o fluxo pela agulha ou cânula, não impedindo sua passagem (8).

3) Estabilidade microbiológica- a carga microbiana deve estar em níveis aceitáveis ou ser estéril e apirogênica (injetáveis). As suspensões estéreis, obrigatoriamente, devem conter conservantes (parabenos como metil, propil, etil e butilparabenos; ácido sórbico, sais de amônio quaternário, álcool benzílico, ácido benzóico, gluconato de clorexidina e álcool feniletílico ou 2-fenil-etanol) (7, 8).

Nas suspensões pode ocorrer interação de diferentes forças que atuam sobre as partículas, sendo que as da fase interna podem acumular cargas na superfície, formando diversas camadas carregadas eletrostaticamente. A carga total pode ser medida em célula eletrostática por meio da determinação do potencial zeta, decorrentes da interação das moléculas na sua superfície ou adsorção de íons do meio líquido. Deve-se considerar os componentes da formulação presentes e os adicionados que podem causar o desequilíbrio eletrostático e desencadear interações e comportamentos indesejáveis (8).

Os agentes suspensores elevam a viscosidade do sistema e diminuem a velocidade de sedimentação e/ou separação da fase interna da formulação, a fim de manter a homogeneidade e facilitar a tomada da dose com concentração terapêutica adequada e alcançar a eficácia pretendida. Devem evitar a flutuação, pois têm afinidade pela interface e favorecem a redispersibilidade (exemplo: coloides protetores que formam

película ao redor das partículas) (8, 9). A viscosidade da forma gel é, geralmente, função da quantidade e do peso molecular da molécula do espessante da formulação (7).

Como exemplos de agentes suspensores temos celulosas solúveis em água que conferem molhabilidade à fase interna, pois são macromoléculas hidrofílicas que aderem às partículas, como carboximetilcelulose (CMC) e hidroxietilcelulose (HEC) (8).

A *hidroxietilcelulose* é um polímero não iônico, solúvel em água e muito usado em preparações farmacêuticas. Forma dispersões transparentes e uniformes em água quente ou fria, na faixa de pH de 5,5 a 8,5 (1%). É praticamente insolúvel em etanol, acetona e éter e em glicóis, pode intumescer e ser parcialmente solúvel. Os derivados de celulose, como a hidroxietilcelulose (HEC), são extensivamente empregados como agentes gelificantes em preenchedores de PMMA, pois conferem propriedades de viscosidade adequadas para alcançar a ação terapêutica com segurança de uso. Além disso, a grande disponibilidade, atoxicidade e viscosidade da HEC são importantes na escolha desta matéria-prima na constituição de implantes dérmicos (3, 7). Está disponível em ampla faixa de viscosidade, de 2 a 20.000mPa (dispersão 2% em água) (3). A suspensão ao ser diluída em alguma fase dispersante pode ter diminuição da viscosidade, separação de fases, entre outros, e por isso alterações do efeito esperado no local de ação (9), portanto essa prática exige testes clínicos prévios e destreza profissional.

Preparações de 2,0 a 3,0 % apresentam valor de pH de máxima estabilidade de 2 a 10. As formulações são menos estáveis em pH abaixo de 5,0 (pode ocorrer hidrólise) e, em pH elevado, pode ocorrer processos oxidativos (3, 7). A viscosidade varia com o tipo (grau) e concentração empregada de HEC e com manejos impróprios pode ocorrer degradação enzimática (bactérias e fungos do ambiente) com perda da viscosidade das preparações (3). Apresenta boa tolerância por eletrólitos dissolvidos no meio, embora pode ocorrer “salting out”, quando a concentração salina se torna elevada e pode ocorrer a diminuição da solubilidade das moléculas do solvente na fase aquosa, levando à formação de um sistema bifásico. Este fenômeno pode ocorrer com: sais de alumínio; sulfato de amônio, crômico, dissódico, magnésio, ferrocianeto potássico, sódico, tiosulfato e zinco e etanol acima de 10 % (7, 8).

Outro agente suspensor/ gelificante também utilizado é a *carboximetilcelulose* (CMC), com características similares a HEC, estável e solúvel em água fria e quente. Atua como estabilizante de suspensões e como gelificante (3,0 a 6,0%), mas para forma parenteral a concentração empregada é 0,05 a 0,75%. Forma dispersões de caráter aniônico, com pH 6,5 a 8,0 (estável 3,0 a 10,0 e ótimo em pH neutro). A precipitação pode ocorrer em pH abaixo de 2,0, e acima de 10,0 a dispersão diminui rapidamente de

viscosidade. Atua como coloide protetor das partículas dispersas, aumentando a resistência aos eletrólitos, promovendo a estabilidade da dispersão e confere boas características de fluxo (3, 5, 10). Possui diversos grau de viscosidade baixa, média e alta e dispersões a 1 % podem formar preparações de 5 -2000 mPa ou cP (3).

A CMC apresenta incompatibilidades: taninos, tensoativos catiônicos, soluções concentradas de sais, soluções fortemente ácidas, sais solúveis de ferro, alumínio, mercúrio e zinco e goma xantana; forma coacervados com gelatina e pectina, complexos com colágeno e é capaz de precipitar certas proteínas de carga positiva (3).

Tanto a carboximetilcelulose (CMC) como a hidroxietilcelulose (HEC) podem ser utilizadas nas preparações injetáveis, desde que sejam consideradas as particularidades de cada agente suspensor/ gelificante, como: concentração empregada, pH, viscosidade e compatibilidades com os componentes da formulação a fim de alcançar a segurança e eficácia pretendidas.

Comparando-se a estrutura química da HEC (usada no produto Linnea Safe[®]) com a CMC, nota-se que a HEC possui mais funções hidroxilas livres e átomos de oxigênio em sua cadeia principal. Estas características permitem uma maior capacidade de hidratação da HEC frente a CMC, fator de relevância na sua escolha preferencial na etapa de concepção do produto alvo. Ainda, essas diferenças estruturais não ocasionam quaisquer prejuízos às suspensões onde são adicionadas, e não há estudos mencionados em revistas científicas que provem que a HEC ocasione desempenho pior que a CMC ou que pode se comportar de forma não prevista no corpo humano quando presentes na suspensão/ gel aplicados e gerar efeitos indesejados. Ou seja, a escolha do agente suspensor, seja HEC ou CMC, envolve o desenvolvimento farmacotécnico do produto para as características que se almeja na elaboração do gel e o objetivo é a eficácia preenchedora do polimetilmetacrilato (PMMA) com aplicação segura de uso.

Outro fator importante a ser considerado é que os produtos Linnea Safe[®] se apresentam na forma injetável, com características definidas e importantes, como o *pH* e *tonicidade*, ou seja, a preparação deve ser formulada com pH muito próximo do valor fisiológico, a menos que a estabilidade e a solubilidade exijam valores diferentes, mas procura-se harmonizar os três fatores. O pH de melhor aceitabilidade de um injetável é 7,4. Na via intramuscular recomenda-se de 3,0 a 11,0 e para a subcutânea de 3,0 a 6,0; pois a velocidade de diluição no tecido é menor que na via intravenosa (IV). Na formulação, pode-se utilizar tampões para estabilizar o pH, como: fosfato, citrato e acetato (7).

A partir do exposto, temos as seguintes considerações sobre a formulação do Linnea Safe®, cujos componentes são: polimetilmetacrilato, hidroxietilcelulose, metilparabeno, propilparabeno e água para injetáveis:

Existe um limite específico no diâmetro das microesferas de PMMA que é fundamental para evitar reações adversas. A literatura científica sugere que se for inferior a 20µm (micrômetros), pode-se desencadear reação de corpo estranho (11). Nos produtos da Linnea Safe® são empregadas partículas com diâmetro médio de 40µm nas microesferas. Também, existe uniformidade na superfície das partículas que não apresentam irregularidades. Por estas características, as microesferas não são fagocitadas e permanecem no local onde foram injetadas para promover a ação (1, 2, 12).

A resposta esperada do preenchedor depende da forma farmacêutica utilizada. No caso do Linnea Safe®, trata-se de uma suspensão gelificada com partículas dispersas no meio aquoso, com viscosidade adequada, alcançada pelo agente suspensor HEC, adicionado na proporção adequada (2,0 a 3,0%, dependendo da concentração de PMMA). Deve-se considerar a escolha da HEC na concentração adequada afim de manter as características do produto para a forma de aplicação injetável, com a manutenção das partículas de PMMA adequadamente dispersas na forma farmacêutica, passagem pelo dispositivo de aplicação, e permanência no local a fim de exercer o efeito preenchedor.

O equilíbrio dos ingredientes e das proporções utilizadas do veículo (HEC, metil e propilparabeno e água para injetáveis) forma a preparação injetável e buscou-se a isotonicidade, ou seja, o produto deve ter a mesma concentração osmótica de uma solução de cloreto de sódio 0,9%; além de se apresentar estéril e apirogênica.

Considerando a forma farmacêutica suspensão/ gel, além dos fatores citados, deve-se manter também: a carga elétrica total, o pH da preparação compatível com o PMMA quanto sua estabilidade, a eficácia preenchedora pretendida, o local da administração e a técnica de aplicação empregada.

Todos estes fatores permitem que a formulação se apresente homogênea e a tomada da dose contenha a concentração desejada para o efeito de preenchimento e correção tecidual necessários. Qualquer alteração no preparo da formulação (disponibilizada pronta para uso), seja por diluição e/ou adição de outros componentes, poderá interferir na estabilidade do produto, e afetar suas características físicas e químicas, como: viscosidade, pH, condutividade elétrica, provocar separação de fases, precipitação do agente gelificante, alteração da morfologia e agregação das partículas dispersas (no caso, o PMMA). Estas modificações podem afetar a eficácia pretendida da preparação no efeito preenchedor/ volumizador.

O Linnea Safe® é um exemplo de gel para bioplastia, cujo veículo é constituído por HEC e está em concentrações adequadas para obter a viscosidade ideal de uma forma injetável e permitir que o componente PMMA exerça seu efeito ao ser introduzido na pele. As formulações foram testadas com todo rigor exigido pela ANVISA, por meio de estudos de segurança e eficácia, cujos resultados foram considerados aprovados e concedidos os respectivos registros. Estudos em animais e ensaios clínicos demonstraram a biocompatibilidade, a segurança e a eficácia do produto para as indicações propostas, além de não haver registros de migração/ deslocamento do PMMA para áreas adjacentes à de aplicação, quando observadas as instruções de uso (2, 6, 12).

Vale ressaltar que os referidos apontamentos são para o produto pronto para uso, ou seja, conforme é fabricado e disponibilizado, sem quaisquer modificações, como as já mencionadas (diluições do produto com soluções diversas, transferência para outras embalagens primárias, técnicas de aplicação impróprias). Estes manejos não previstos na “Instrução de Uso” podem provocar alterações nas propriedades físicas e químicas da preparação como um todo e poderá ocasionar redução da viscosidade, interação de cargas, separação de fases, dentre outras, comprometendo a ação pretendida.

Durante os estudos de desenvolvimento farmacotécnico foi adotado um protocolo de estudo, e modificações não previstas no mesmo obviamente não foram avaliadas através de testes em laboratórios competentes para tal finalidade e, portanto, podem gerar efeitos não previstos, tanto no produto, quanto no paciente, pois pode-se alterar a estabilidade física, química e microbiológica, como supracitado. Por exemplo, a viscosidade do gel é uma propriedade fundamental do produto, a qual mantém as microesferas de PMMA uniformemente distribuídas, ocasionando o efeito: expansão do tecido devido a reação inflamatória gerada pelo veículo inicialmente (absorvido posteriormente) e após, o colágeno produzido na fase crônica. Caso se realize diluição do produto, pode ocorrer modificação da estrutura (carga superficial, tamanho e uniformidade da distribuição) do PMMA, e não ocasionar o efeito desejado, mas outros indesejados e não controlados.

O tratamento com PMMA tem uma baixa incidência de complicações e baixo grau de gravidade. No entanto, a prática e experiência do profissional que executa o procedimento, a compreensão das características físicas do produto utilizado e a quantidade e profundidade em que o material será injetado, são pontos essenciais para reduzir o risco de complicações e melhorar os resultados dos pacientes (1, 5, 12).

Desde que sejam respeitadas as orientações do fabricante, os produtos preenchedores têm se mostrado seguros e eficazes para os efeitos indicados, mas

devemos considerar que para evitar erros, deve haver treinamento detalhado do profissional da área médica, incluindo a melhor forma de aplicar o produto, das técnicas de injeção, a fim de minimizar respostas teciduais adversas evitáveis (2, 12).

A partir do exposto, das referências consultadas e da experiência profissional na formulação de preparações farmacêuticas, conclui-se que as fórmulas do Linnea Safe® estão adequadas ao propósito de uso, considerando o ingrediente PMMA suspenso em veículo gelificado com HEC, e aditivada dos conservantes metilparabeno e propilparabeno e água estéril e apirogênica. Além disso, segue-se os rigores da produção injetável, obtendo-se formulações reparadoras eficazes e seguras, desde que sejam respeitadas as orientações do fabricante para não haver prejuízo ao paciente.

São Paulo, 08 de maio de 2023



Prof.ª Dr.ª Maria Valéria Robles Velasco
Departamento de Farmácia
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

Referências

(1) CHACUR, R.; MENEZES, H. S.; CHACUR, N. M. B. S.; ALVES, D. D.; MAFALDO, R. C.; GOMES, L. D.; BARRETO, G. S. Gluteal Augmentation with Polymethylmethacrylate: A 10 year cohort study. *PRS Global Open*. Disponível em:

https://www.laboratoriolebon.com.br/files/ugd/8e05e8_c9d810c8ba3345239cdaf7c5f56bdfec.pdf.

Acesso em 22 de abril de 2023.

(2) MILHOMEM, A. C.; JORGE, I. M. S.; ARRUDA, F. S.; TOMÉ, F. D.; COSTA, E. L.; VINAUD, M. C.; PEREIRA, J. X.; LINO-JR, R. S. Tissue Remodeling After Implantation with Polymethylmethacrylate: An Experimental Study in Mice. *Aesthetic Plastic Surgery*, Publish on line 23 November 2022. p. 1-12. Disponível em:

https://www.laboratoriolebon.com.br/files/ugd/8e05e8_303738973d7047a7b60cbae5b820d32a.pdf.

f. Acesso em 22 de abril de 2023.

(3) Le HIR, A. *Farmacía Galênica*. Barcelona: Masson. 1995. p. 154-155.

(4) HELMAN, J. *Farmacotécnica teórica y práctica*. Compañía Editorial Continental: México. v. VI, 1981, p.1842 e 1843.

- (5) GIBSON, M. *Pharmaceutical preformulation and formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*. Informa Healthcare: New York, 2009, p. 326-336, 498-500.
- (6) MILHOMEM, A. C.; GOMES, R. S.; TOMÉ, F. D.; ARRUDA, F. S.; FRANCO, P. I. R.; COSTA, E. L.; PEREIRA, J. X.; VINAUD, M. C.; LINO-Jr. Polymethylmethacrylate Microspheres are Immunologically Inert in Mouse Tissues. *Aesthetic Plastic Surgery*, 2023. Publish on line 06 January 2023. Disponível em: https://www.laboratoriolebon.com.br/files/ugd/8e05e8_469a9328d68c438c9d1717efc4f710c6.pdf. Acesso em 22 de abril de 2023.
- (7) ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6.ed, London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, p. 118-120, 311-314, 2009.
- (8) COSTA, E. L.; MILHOMEM, A. C.; MOURA-FILHO, R. M.; LINO-JR. R. S. L. Polymethyl methacrylate (Linnea Safe) causes local inflammatory response after intramuscular implant in BALB/c mice but it is not observed in distant organs. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 52, n. 6, p. 400-406, 2016. Disponível em <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/gHYhLZvHyZ8pDWHYKBWFK/?format=pdf&lang=en>. Acesso em 13 de abril de 2023.
- (9) SOUZA, T. A.; COLOMÉ, L. M.; BENDER, E. A.; LEMPERLE, G. Brazilian Consensus Recommendation on the Use of Polymethylmethacrylate Filler in Facial and Corporal Aesthetics. *Aesthetic Plastic Surgery*, on line 05.06.2018. Disponível em <file:///C:/Users/mvrve/Downloads/BrazilianConsensusAPSU-S-17-00593.pdf>. Acesso em 14 de abril de 2023.
- (10) CONSIGLIERE-DE-MATTA, V. O.; BATISTUZZO, J. A. O. Helou, Cimino, Daffre: *Farmacotécnica*. 2.ed. Atheneu: Rio de Janeiro, p. 139-147, 2021.
- (11) LEMPERLE, G.; GAUTHIER-HAZAN, N.; WOLTERS, M.; EISEMANN-KLEIN, M.; ZIMMERMANN, U.; DUFFY D.M. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers. Part 1: possible causes. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 123, n. 6, p.1842 -1863, 2009. Disponível em https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2009/06000/Foreign_Body_Granulomas_after_All_Injectable.29.aspx. Acesso em 14 de abril de 2023.
- (12) LOWE, N.; MAXWELL, A.; PATNAIK, R. Adverse Reactions to Dermal Fillers: Review. *Dermatologic Surgery*, v. 31, p. 1616 — 1625, 2005. Disponível em <http://www.site2012.sbd-sp.org.br/public/img/destaques/destaque17.pdf>. Acesso em 19 de abril de 2023.