

MATERIAIS INJETÁVEIS PARA AUMENTO DE PARTES MOLES

Injectable materials for soft tissue augmentation

SIMONE CORRÊA ROSA¹, JEFFERSON LESSA SOARES DE MACEDO²

RESUMO

Embora diversos materiais injetáveis de preenchimento estejam disponíveis no mercado, ainda não existe a substância ideal. Foi descrita uma série de substâncias existentes, incluindo colágeno bovino, ácido hialurônico, gordura autóloga, fibroblastos autólogos, matriz dérmica autóloga, matriz dérmica homóloga, dimetilsiloxane, polimetilmetacrilato com colágeno bovino, polimetilmetacrilato, poliacrilamida e ácido polilático, esclarecendo algumas de suas vantagens e desvantagens. No entanto, uma série de novos materiais encontra-se em estudo, buscando alcançar um material que seja eficaz e seguro a longo prazo.

Descritores: Polímeros. Injeções subcutâneas. Técnicas cosméticas.

SUMMARY

Although a variety of filling materials are available for soft tissue augmentation, a perfect material does not exist. Many materials available for soft tissue augmentation were described, including bovine collagen, hyaluronic acid, autologous fat, autologous fibroblasts, autologous dermal matrix, homologous dermal matrix, dimethylsiloxane, polymethylmethacrylate with bovine collagen, polymethylmethacrylate, polyacrylamide and poly-L-lactic acid, with their advantages and disadvantages. However, a lot of new materials are under experimentation to determine their efficacy and long-term safety.

Descriptors: Polymers. Injections, subcutaneous. Cosmetic techniques.

1. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica; Mestre em Medicina pela Universidade de Brasília, DF.

2. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica. Mestre e Doutor em Medicina pela Universidade de Brasília, DF.

Correspondência para: Simone Corrêa Rosa
SQS 213 bloco H ap. 104 – Brasília – DF – Brasil – CEP: 70292-080
Tel: (61) 9976-0232 FAX: (61) 3327-8415 – E-mail: scrmacedo@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O envelhecimento cutâneo é um desafio para a medicina. Os cirurgiões plásticos e os dermatologistas são solicitados a resolver problemas como o preenchimento de rugas e sulcos profundos.

Uma grande variedade de materiais de implantes aloplásticos foi introduzida no mercado em curto espaço de tempo e vem sendo utilizada em larga escala. Um material de implante ideal, além de ser biocompatível, não deve ser pirogênico, não deve causar processo inflamatório, ser atóxico, ser de fácil uso e estável após injeção, não ser migratório, ter longa duração, ter aparência natural, ser clínica e quimicamente inerte e não ser carcinogênico ou teratogênico. Apesar dos avanços na tecnologia e da existência de vários biomateriais de uso corrente no mercado, nenhum deles alcança todos os critérios assinalados¹.

As rugas e os sulcos da face respondem bem a injeções de materiais de preenchimento. As ritides faciais dinâmicas são melhores tratadas com aplicação de toxina botulínica. As cicatrizes dérmicas podem também apresentar melhora com preenchimento. Além disso, os materiais de preenchimento podem também ser usados para aumento de partes moles, como nos lábios.

O nível de injeção é muito importante. A maioria das rugas pode ser corrigida pela injeção na derme reticular média. As rugas mais pronunciadas e as cicatrizes profundas, freqüentemente, necessitam de um componente subdérmico. As cicatrizes aderidas ao plano profundo, geralmente, necessitam de subincisão de aderências antes do preenchimento.

Os agentes de preenchimento dérmico de uso corrente se dividem em quatro categorias: a) xenoenxertos, b) autoenxertos, c) homoenxertos e d) materiais sintéticos.

XENOENXERTOS

Colágeno bovino

O colágeno bovino é comercialmente disponível em três apresentações: Zyderm[®], Zyderm II[®] e Zyplast[®] (McGhan Medical, Santa Bárbara, CA). O Zyderm I[®] contém 35mg/ml de colágeno e, devido à significativa reabsorção do material com o tempo, uma segunda formulação, Zyderm II[®], foi introduzida no mercado. Este último contém uma concentração mais alta de colágeno (65 mg/ml). O Zyplast[®] contém colágeno (35 mg/ml) que foi processado de forma diferente do Zyderm[®], para torná-lo menos susceptível à degradação enzimática e menos imunogênico.

O Zyderm I[®] e Zyderm II[®] retêm de 30 a 60%, respectivamente, do seu volume injetado. Por essa razão, um grau de hipercoerção do defeito é necessário². O preenchimento com

todas as formas de colágeno bovino é temporário, e a maioria dos pacientes requer reinjeção a cada 3 a 4 meses para manter o efeito desejado³.

É recomendado que Zyderm[®] seja usado para ritides superficiais e deve ser injetado na derme superficial, enquanto Zyplast[®] é usado para defeitos mais profundos e deve ser injetado na derme reticular.

Uma desvantagem significativa do colágeno bovino é o seu potencial para reações de hipersensibilidade. Por esta razão, o teste cutâneo intradérmico é essencial. As reações de hipersensibilidade são vistas em 3% dos pacientes submetidos a teste cutâneo. As reações sistêmicas ao colágeno injetado são raras³.

As principais desvantagens do colágeno bovino são a duração limitada, o potencial para reações alérgicas e a necessidade de teste cutâneo.

Ácido Hialurônico

O ácido hialurônico entra na composição de todos os tecidos conjuntivos humanos e de outros vertebrados, sendo a pele uma das fontes mais ricas do corpo⁴. O ácido hialurônico regula diversas funções biológicas, como a hidratação e o transporte iônico no espaço extracelular⁵.

As fontes mais usadas de ácido hialurônico são a crista de galo e a cultura de bactérias. As impurezas que podem ser encontradas nesses produtos são as proteínas de aves e os produtos de fermentação de bactérias, respectivamente, sendo relatadas como não tóxicas e não imunogênicas¹.

Os trabalhos realizados em animais demonstraram que o produto não desencadeia reação imunitária humoral ou celular, sendo perfeitamente bem tolerado pelo organismo⁴. Por sua alta biocompatibilidade e a ausência de reação imunológica local ou sistêmica, permite eliminar o teste cutâneo preliminar.

Os efeitos adversos imediatos relatados são localizados e transitórios, ocorrendo em 8% dos pacientes, sendo os mais comuns: a equimose, a dor discreta, o edema e o eritema local. Todos esses efeitos duram menos de três dias e se resolvem de forma espontânea¹. Por ser produzido com biotecnologia, apresenta risco muito pequeno de doenças infecciosas bacterianas ou virais. O resultado é instantâneo e seu padrão de degradação é isovolêmico, possibilitando uma maior ligação da água à trama de ácido hialurônico menos concentrada, permitindo que se mantenha um volume na área injetada mesmo na presença de pouco material¹.

Em estudos realizados em humanos com biópsia dos sítios implantados com ácido hialurônico, todas as amostras estavam livres de fibrose e de reação de corpo estranho importante¹ e, em estudo realizado com camundongos, a reação

celular desenvolvida foi discreta, com eosinofilia em torno do implante, que poderia significar uma eventual reação de hipersensibilidade, com escassa fibrose e ausência de células gigantes nos tecidos⁶.

O ácido hialurônico retém a maior parte de seu volume injetado, não sendo necessária hipercorreção do defeito. A duração do preenchimento é em torno de nove meses⁷. Não há relato de eventos adversos sistêmicos em nenhum estudo.

Como desvantagem, podemos relatar o pequeno risco de reação alérgica (< 1%) e o fato de produzir correção temporária do defeito. Como vantagem, trata-se de implante seguro, sem necessidade de hipercorreção e de teste cutâneo^{1,7}.

AUTOENXERTOS

Gordura autóloga

É um material autólogo, que tem sido usado há mais de um século para aumento de partes moles, mas o entusiasmo com seu uso foi diminuindo pela alta taxa de reabsorção do enxerto, assim como grau imprevisível de perda de volume.

Com o desenvolvimento da lipoaspiração, na década de 80 e 90, o enxerto de gordura autóloga ganhou importância pelo aumento da coleta.

Os métodos propostos para diminuir a absorção do enxerto de gordura se baseiam na redução da manipulação do tecido. As sugestões incluem a manipulação pouco traumática da gordura, a lavagem da gordura com soro fisiológico, o replante usando cânulas de diâmetro de, no mínimo, 3 mm e modestas quantidades de gordura para preservar o suprimento de nutrientes do tecido nativo para o enxerto. Uma hipercorreção é fundamental devido a grande reabsorção. Os autores relatam que 30 a 60% da gordura autóloga serão reabsorvidas⁸. Essa imprevisibilidade limita de forma significativa a capacidade do médico de alcançar a correção precisa dos defeitos.

Além da taxa imprevisível de reabsorção, tem a desvantagem de necessitar de um sítio doador e sujeitar esse local a alguma morbidade. Apesar das desvantagens, o interesse em enxerto de gordura é grande devido à natureza autóloga, à biocompatibilidade do enxerto e à ausência de reações alérgicas.

Fibroblastos autólogos

O Isolagen[®] (Isolagen Technologies; Houston, TX) é o único produto de aumento dérmico composto de células vivas do próprio paciente, ou seja, fibroblastos dérmicos autólogos³.

Essa substância é produzida a partir de uma biópsia de pele da região retroauricular do paciente, de onde são

isolados e cultivados os fibroblastos vivos da derme, por quatro a seis semanas. O material é injetado na derme média, sendo necessários dois a quatro tratamentos para alcançar a correção desejada.

As vantagens do Isolagen[®] incluem a possibilidade de aumento a longo prazo, pois células vivas autólogas capazes de regeneração dérmica são reimplantadas. O uso de células autólogas supera os problemas de biocompatibilidade, de rejeição imune, de reações alérgicas e de transmissão infecciosa. A principal desvantagem é o custo e a demora associada a todo o procedimento.

Matriz dérmica autóloga

O Autologen[®] (Collagenesis; Beverly, MA) consiste de matriz extracelular dérmica que foi isolada da própria pele do paciente. Durante os procedimentos que envolvem excisão cutânea, como ritidoplastia, blefaroplastia ou abdominoplastia, uma amostra de pele é enviada para a fábrica e seu processamento permite isolar os componentes da matriz dérmica, que é devolvida ao médico para aumento de partes moles⁹. O médico pode estocá-la por até 6 meses.

Esse produto apresenta como vantagem ser um produto autólogo e, como desvantagem, o fato de uma parte (solvente) ser reabsorvida e serem necessários 20 a 30% de hipercorreção em cada tratamento. Nenhuma reação alérgica ou reação adversa foi relatada.

HOMOENXERTOS

Matriz dérmica de cadáver

Visto que uma das maiores limitações do Autologen[®] é a necessidade de obtenção de uma porção substancial de pele do paciente, a mesma fábrica desenvolveu o Dermalogen[®] para servir àqueles pacientes que não necessitam de procedimento de excisão de pele. Dermalogen[®] é um produto similar ao Autologen[®], exceto que a matriz dérmica preparada para injeção é derivada de cadáveres humanos. Todas as amostras são testadas para contaminação viral, bacteriana ou fúngica e, posteriormente, é feita a esterilização rigorosa, incluindo a inativação viral³.

O teste cutâneo não é necessário, mas pode ser prudente para eliminar reações ao veículo da substância ou aos produtos de processamento.

As reações adversas locais podem ocorrer, como eritema, sensação de queimação e erupções acneiformes.

Assim como o Autologen[®], uma hipercorreção de 20 a 30% é recomendável e, frequentemente, várias injeções são necessárias para alcançar o resultado desejado. O efeito clínico dura de 3 a 6 meses³.

MATERIAIS SINTÉTICOS

Embora a permanência tenha sido mencionada como uma qualidade essencial de um preenchedor injetável ideal, a longevidade do aumento nem sempre é desejável. Em caso de insatisfação do paciente com os resultados cosméticos, mudança das tendências estéticas, do gosto do paciente ou reações adversas tissulares, a duração transitória da maioria dos preenchedores injetáveis pode ser vantajosa. Mesmo assim, o potencial para resultados permanentes representa um interesse contínuo em materiais sintéticos.

Dimetilsiloxane

O silicone líquido, dimetilsiloxane, é utilizado puro e estéril sob a forma de microgotas. Nenhum teste cutâneo é necessário pelo fato de não ser considerado material alergênico. A injeção deve ser feita na subderme e, por isso, não é recomendado para correção de rugas finas. É um material estável que não se deteriora com o tempo¹⁰. Não foi encontrada a formação de tumores em humanos com o uso dessa substância¹¹. Essa substância não tem seu uso liberado pela ANVISA.

Quando foi introduzido pela primeira vez para uso médico, há mais de 50 anos, o silicone foi recebido com grande entusiasmo como um biomaterial ideal, porque não parecia provocar resposta patológica no tecido humano. No entanto, embora parecesse inerte, foi reconhecido que o silicone produzia granulomas tanto nos tecidos humanos como nos animais. Os estudos em animais têm demonstrado que injeção de silicone em grandes quantidades no tecido subcutâneo resulta em fagocitose do silicone e subsequente recuperação em outros órgãos¹⁰.

O silicone não provoca reação imunológica e não age como um hapteno para se combinar com outras proteínas do corpo para produzir uma reação do tipo antígeno-anticorpo^{11,12}.

As injeções de silicone puro, grau médico, em pequenas quantidades, menos de um milímetro por sessão, são consideradas como de pequeno risco. As reações no sítio de tratamento incluem eritema, equimose, hiperpigmentação, modificações de textura com contorno desagradável e excesso de elevação da região. A maioria desses problemas ocorre quando o silicone é depositado na derme papilar ao invés da derme reticular e subcutâneo. A hipercorreção pode levar a uma elevação permanente. Acredita-se que com o uso de agulha fina e pela técnica de microgotas esse problema possa ser minimizado. As microgotas são colocadas na derme, com punções múltiplas sob a cicatriz ou rílide.

A subcorreção é necessária, visto que a resposta fibroblástica vai elevar o sítio de injeção durante o período de dois a quatro meses subsequentes¹².

O tratamento com dimetilsiloxane é estável e durável na ausência de reações cutâneas. O resultado é estável e final

após três meses. Assim, nenhuma correção deve ser feita antes desse período. É necessário ter uma idéia precisa da quantidade dessa droga a ser injetada para evitar hipercorreção. O cirurgião deve estar sempre consciente sobre efeitos adversos da terapia, particularmente no que se refere a reações de corpo estranho que terminam em depósito colágeno fibrótico. No entanto, depósito de colágeno pode também ser usado como uma ferramenta útil quando explorada, conscientemente, pelo cirurgião.

Polimetilmetacrilato com colágeno bovino

O polimetilmetacrilato em solução de colágeno bovino – comercialmente conhecido como Artecoll[®] – tem uma estrutura bifásica com uma fase sólida, isto é, o implante permanente, e uma fase líquida, composta por um meio de transporte. Esse material deve ser injetado subdermicamente, o que vai prevenir vermelhidão de longa duração ou sua visibilidade.

O Artecoll[®] (Rofil Medical International, Breda, The Netherlands) é composto de microesferas homogêneas de polimetilmetacrilato, que perfazem 25% do composto e estão em suspensão em uma solução de colágeno bovino a 3,5%, na proporção de 1:3 (Resoplast[®]). É adicionada lidocaina a 0,3% para diminuir a dor após a implantação¹³. O Resoplast[®] (correspondente a 75% do Artecoll[®]) deverá ser degradado por meio de fagocitose por macrófagos, entre um e três meses após o implante e é substituído por tecido conjuntivo, o que significa que pelo menos dois terços do volume do implante de Artecoll[®] permanecem¹⁴.

Um resultado em longo prazo pode apenas ser esperado a partir de meses¹³.

A taxa de incidência de dermatomiosite e de polimiosite é estatisticamente significativa entre os pacientes tratados com colágeno¹⁵. Por causa disto, para o uso cosmético de colágeno, o risco em relação ao benefício deve ser avaliado. Os candidatos são rotineiramente submetidos ao teste cutâneo. As reações iniciais após o teste ou no sítio de tratamento abrangem edema, eritema, endurecimento, prurido local e urticária local ou generalizada, que duram, em média, quatro meses. Os pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade retardada, geralmente, exibem anticorpos circulantes ao material de implante. Os estudos histopatológicos dos sítios de injeção mostrando reações adversas, descrevem-nas como nódulos granulomatosos difusos ou granulomas de corpo estranho em paliçada¹⁴.

Nenhuma evidência de degradação significativa tem sido encontrada em relatos da literatura¹⁴.

Polimetilmetacrilato

O polimetilmetacrilato disponível comercialmente como Metacrill[®] constitui um polímero de alto peso

molecular. É composto de esferas de polimetilmetacrilato em suspensão em meio colóide. A proporção de microesferas no meio suspensor é de 30%.

O polimetilmetacrilato, além de ser usado em cirurgia estética, costuma ser também usado em cirurgias reparadoras e neurológicas.

O implante subcutâneo de metilmetacrilato em camundongos resultou em uma incidência de 25% de fibrossarcomas. O mecanismo de carcinogênese por substâncias altamente poliméricas até agora é desconhecido¹⁶.

Em estudo realizado em camundongos, o polimetilmetacrilato mostrou o desenvolvimento de reação granulomatosa com fibrose e sinais de absorção das esferas e sistematização da substância, além de absorção da substância⁶.

Poliacrilamida

A poliacrilamida, disponível comercialmente como Aquamid[®], apresenta 2,5% de poliacrilamida e 97,5% de água na sua constituição. É homogênea, estável, apresenta ótima viscosidade e elasticidade e não é biodegradável. É utilizada para aumento de lábio, da região geniana, dos sulcos nasogenianos, glabella e mento¹⁷.

Não necessita teste prévio e apresenta resultado duradouro. Deve ser usado apenas ao nível do subcutâneo.

Estudos histológicos revelam que, após nove meses da injeção no tecido, o Aquamid[®] fica circundado por macrófagos e fibroblastos, assemelhando-se ao aspecto histológico do silicone líquido injetado¹⁸.

Reações granulomatosas graves têm sido relatadas, e surgem poucas semanas após a injeção. Ao se fazer biópsia incisional, se evidencia granulomas que consistem de histiócitos, células gigantes de corpo estranho, fibroblastos e linfócitos que circundam material amorfo, não se evidenciando fibrose¹⁸.

Ácido Polilático

Conhecido comercialmente como Sculptra[®] (Dermik Laboratories, Berwyn, Pa.), o ácido polilático é um polímero biodegradável sintético da família dos alfa-hidroxiácidos. É produzido a partir do mesmo material reabsorvível, com que são feitos os fios de sutura usados habitualmente, como Vycril[®] e Dexon^{®19}.

É apresentado na forma estéril, congelado seco, devendo ser reconstituído duas horas antes do uso e deve ser utilizado até 72h após a sua reconstituição. Deve ser injetado na derme profunda ou no subcutâneo.

Na Europa, é utilizado para o tratamento de rugas, mas o *Food and Drug Administration* aprovou seu uso nos Estados Unidos apenas para tratamento de lipodistrofia em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana²⁰.

Como desvantagem é relatado um potencial para reações tissulares, como granulomas, muito maior que nos outros materiais de preenchimento injetáveis¹⁹.

CONSIDERAÇÕES GERAIS E SITUAÇÕES ESPECIAIS

Todos os cuidados são importantes na escolha de um material de preenchimento, visto que as complicações causadas por uma substância não ideal podem resultar em cicatrizes definitivas e inestéticas na face. Apesar da disponibilidade de diversas substâncias de preenchimento no mercado, a substância ideal ainda não existe, sendo, portanto, de boa conduta:

- a) Interromper aspirina e outros anticoagulantes, pelo menos 10 dias antes da injeção, para prevenir hematomas;
- b) Informar o paciente sobre os riscos de diversos produtos do mercado e lembrar que "risco zero" não existe;
- c) Preferencialmente, só injetar materiais que consistem de apenas uma substância;
- d) Cautela ao injetar produtos diferentes sucessivamente;
- e) Oferecer, por escrito, ao paciente, a localização das injeções, o produto, a data, a quantidade injetada e o nome do médico que executou o procedimento;
- f) Repetir o tratamento apenas quando o paciente não apresentou reação anormal a injeções prévias;
- g) Lembrar de relatar reações adversas às autoridades de saúde;
- h) De preferência, não injete produtos permanentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Durante F, Salti G, Bovani B, Calandra M, Rosati ML. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation: a clinical and histological study. *Dermatol Surg.* 1998;24(12):1317-25.
2. Klein AW. Skin filling: collagen and other injectables of the skin. *Dermatol Clin.* 2001;19(3):491-508.
3. Homicz MR, Watson D. Review of injectable materials for soft tissue augmentation. *Facial Plast Surg.* 2004;20(1):21-9.
4. Olenius M. The first clinical study using a new biodegradable implant for the treatment of lips, wrinkles and folds. *Aesthetic Plast Surg.* 1998;22(2):97-101.
5. Moczar M, Robert L. Stimulation of cell proliferation by hyaluronidase during in vitro aging of human skin fibroblasts. *Exp Gerontol.* 1993;28(1):59-68.
6. Rosa S. Estudo experimental da reação tissular frente a substâncias remodeladoras cutâneas utilizadas em Cirurgia Plástica Estética Reparadora [Tese de Mestrado]. Brasília:Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde;2001. 129p.
7. Cantisano-Zilkha M, Bosniak S. Hyaluronic acid gel injections for facial rejuvenation: a 3 year clinical experience. *Operat Tech Oculoplast Orbital Reconstr Surg.* 1999;2(2):177-81.

8. Chajchir A, Benzaquen I. Fat-grafting injection for soft tissue augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 1989;84(6):921-35.
9. Sclafani AP, Romo T, Parker A, McCormick SA, Coker R, Jacono AA. Autologous collagen dispersion (Autologen) as a dermal filler. *Arch Facial Plast Surg.* 2000;2(1):48-52.
10. Morgan AM. Localized reactions to injected therapeutic materials. Part 2. Surgical agents. *J Cutan Pathol.* 1995;22(4):289-303.
11. Habal MB. The biologic basis for the clinical application of the silicones. A correlate to their biocompatibility. *Arch Surg.* 1984;119(7):843-8.
12. Wheeland RG. *Cutaneous surgery.* 1st ed. Philadelphia: W. B. Saunders;1994.
13. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Lemperle M. PMMA-Microspheres (Artecoll) for long-lasting correction of wrinkles: refinements and statistical results. *Aesthetic Plast Surg.* 1998;22(5):356-65.
14. Lemperle G, Hazan-Gauthier N, Lemperle M. PMMA microspheres (Artecoll) for skin and soft-tissue augmentation. Part II: Clinical investigations. *Plast Reconstr Surg.* 1995;96(3):627-34.
15. Cukier J, Beauchamp RA, Spindler JS, Spindler S, Lorenzo C, Trentham DE. Association between bovine collagen dermal implants and a dermatomyositis or a polymyositis-like syndrome. *Ann Intern Med.* 1993;118(12):920-8.
16. Laskin DM, Robinson IB, Weinmann JP. Experimental production of sarcomas by methyl methacrylate implants. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1954;87(2):329-32.
17. Novaes WC, Berg A. Experiences with a new nonbiodegradable hidrogel (Aquamid): A pilot study. *Aesth Plast Surg.* 2003;27:376-80.
18. Zimmermann US, Clerici TJ. The histological aspects of fillers complications. *Semin Cutan Med Surg.* 2004;23(4):241-50.
19. Eppley BL, Dadvand B. Injectable soft-tissue fillers: clinical overview. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(4):98-106e.
20. Humble G, Mest D. Soft tissue augmentation with Sculptra. *Facial Plast Surg.* 2004;20(2):157-63.

Trabalho realizado na Universidade de Brasília, DF.

Artigo recebido: 17/10/2006

Artigo aprovado: 24/04/2007