

Implante intramuscular de polimetilmetacrilato (PMMA) 30%, associado a veículo não-proteico: estudo experimental em ratos

Intramuscular 30% polymethylmethacrylate (PMMA) implant associated to nonproteic vehicle: experimental study in mice

EDELA PURICELLI¹
 ALMIR MOOJEN NÁCUL²
 DEISE PONZONI³
 ADRIANA CORSETTI⁴
 LAURA DE CAMPOS
 HILDEBRAND⁵
 DENIS SOUTO VALENTE⁶

RESUMO

Introdução: Este trabalho busca avaliar, em ratos, a estabilidade e a biocompatibilidade de um material de preenchimento à base de polimetilmetacrilato (PMMA) a 30% implantado no músculo masseter, por meio do padrão, e a organização reacional no tecido receptor. **Métodos:** Foram utilizados 20 ratos, divididos em quatro grupos: grupo I, que correspondeu ao período de 7 dias de pós-operatório; grupo II, de 14 dias; grupo III, de 45 dias; e grupo IV, de 60 dias. O implante foi realizado no músculo masseter direito, na região do ângulo da mandíbula. **Resultados:** No período de 7 dias, observou-se presença de infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, com formação de cápsula fibrosa e presença de grande número de neutrófilos, macrófagos e formação de exsudatos. Em 14 dias, observou-se a formação de um tecido de granulação composto por infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, vasos de neoformação e cápsula fibrosa. Porém, nesse tempo experimental, nota-se a regeneração das fibras musculares e a diminuição do número de neutrófilos e exsudatos. Após 45 dias e 60 dias, observou-se, no tecido muscular, diminuição da intensidade do infiltrado inflamatório, comparativamente aos tempos experimentais anteriores. **Conclusões:** A reação inflamatória provocada pelo PMMA é transitória e não compromete as funções e o contorno desse tecido muscular, o que sugere que o PMMA é biocompatível.

Descritores: Materiais biocompatíveis. Polimetilmetacrilato. Músculo masseter.

ABSTRACT

Background: This study aim to analyze, in mice, tissue reaction patterns and organization to evaluate the stability and biocompatibility of a 30% polymethylmethacrylate (PMMA) used in intramuscular implants in masseter muscle. **Methods:** Twenty mice were divided into four groups according to postoperative evaluation time points: Group I, 7 days; Group II, 14 days; Group III, 45 days; and Group IV, 60 days. The implant was placed in the right masseter at the mandibular angle. **Results:** At seven days, there was lymphocytic inflammatory infiltrate, fibrous capsule formation and a large number of neutrophils and macrophages; at 14 days, granulation tissue composed of lymphocytic infiltrate, newly formed vessels and fibrous capsule, but also regeneration of muscle fibers and a reduced number of neutrophils; at 45 and 60 days, the amount of inflammatory infiltrate was lower than at the previous time points. **Conclusions:** The inflammatory reaction caused by PMMA is transitory and does not compromise the functions and contour of muscle tissue, which suggests that PMMA is biocompatible.

Keywords: Biocompatible materials. Polymethyl methacrylate. Masseter muscle.

Trabalho realizado no Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Artigo submetido pelo SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBCP.

Artigo recebido: 8/4/2011
 Artigo aceito: 16/7/2011

1. Doutora pela Universidade de Dusseldorf, Alemanha, professora dos cursos de Mestrado e Doutorado em Clínicas Odontológicas, área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial (CTBMF) e área de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FO-UFRGS), chefe da Unidade de CTBMF do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPOA/FO-UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Cirurgião plástico, membro titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP), ex Professor Assistente da Disciplina de Cirurgia Plástica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Caxias do Sul, RS, Brasil.
3. Cirurgiã-dentista, mestre em Clínicas Odontológicas/Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais pela UFRGS e doutora em Odontologia/Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), professora associada na FO-UFRGS e no HCPOA, Porto Alegre, RS, Brasil.
4. Mestre em Clínicas Odontológicas e doutoranda em Clínicas Odontológicas, área de concentração em CTBMF pela UFRGS, cirurgiã-dentista pela UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.
5. Mestre e doutoranda em Patologia Bucal pela UFRGS, cirurgiã-dentista pela UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.
6. Membro Associado da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

A necessidade de reconstrução bucomaxilofacial motiva cada vez mais a investigação do uso de biomateriais, ou seja, materiais sintéticos para uso biológico¹. Esses materiais devem ser inertes aos fluidos corporais, de fácil manipulação e preferencialmente permanentes².

Os biomateriais podem ser classificados como biotoleráveis, bioinertes, bioativos ou bioabsorvíveis³. Quanto maior a soma dessas propriedades, maior a proximidade do material ideal.

Na busca por novos produtos, Puricelli et al.⁴, em 1999, implantaram subperiostealmente, no ângulo mandibular de rato, o polímero poliuretano híbrido da mamona. Houve formação de cápsula fibrosa supraperióstica, sem sinais de rejeição, exposição ou mobilidade do implante. Na superfície óssea, observou-se discreta neoformação óssea. Esses resultados salientam as possibilidades de um duplo comportamento fisiológico desse polímero, somando-se a biotolerabilidade e a bioatividade.

As formulações sintéticas constituídas de polímeros podem ser qualificadas predominantemente como biotoleráveis. A espessura da cápsula fibrosa é inversamente proporcional a sua tolerabilidade.

A síntese do polimetilmetacrilato (PMMA) $[\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3]$ foi obtida pela primeira vez em 1902⁵. A partir de 1945, esse material, largamente utilizado na Odontologia para elaboração de próteses dentárias, teve seu uso progressivamente indicado na cirurgia bucomaxilofacial⁶. Nas cirurgias de especialidades médicas, ainda hoje o PMMA é reconhecido como excelente material para próteses de quadril, reconstruções de calota craniana e lentes intraoculares.

O PMMA, além de biotolerável, é classificado como inabsorvível ou permanente⁷.

Na cirurgia plástica, o PMMA, como material de preenchimento, tem indicação para técnicas de rejuvenescimento. Sua injeção propositadamente levará a aumento focal de volume. Tendência a protrusão através da pele, potencial migratório para dispersão, nódulos fibróticos, formação de granuloma a corpo estranho, fagocitose, hematomas na área de implantação e alterações na pigmentação epitelial, entre outros, são considerados efeitos adversos^{8,9}.

Esse material tem grande indicação na correção de rugas faciais e no preenchimento das regiões labial, jugal, malar, palpebral, linha da mandíbula, zigomática, projeção do mental. Também é recomendado para aplicação em outras áreas corpóreas, como mãos, aumento e reconstrução de mamilos, e lipodistrofia, entre outros procedimentos^{8,10,11}. Sua primeira formulação foi criada por Gottfried Lempeler e continha parcela de PMMA disperso em colágeno. Seguiram-se outras associações com microesferas homogêneas não-biodegradáveis, suspensas em diferentes veículos biocompatíveis. As dimensões das partículas, em média de 30-40 µm de diâmetro, dificultam o processo de fagocitose¹²⁻¹⁴.

Nácul, em 2005, propôs um novo biomaterial injetável resultante do preparo de microesferas de PMMA, hidroxietilcelulose, metilparabeno, propilparabeno e água para injetáveis (New Plastic).

Na face, encontram-se os músculos mastigatórios e faciais. As lesões musculares podem ocorrer por diversos mecanismos, como trauma direto, laceração ou isquemia. A cicatrização musculoesquelética dá-se por meio do processo de reparo. O tecido da cicatrização é diferente do anterior à lesão¹⁶. As lesões danificam a estrutura do retículo sarcoplasmático (endomísio, perimísio e epimísio), que tomam parte no processo de contração muscular.

Seguindo um padrão fisiopatológico constante, sem relação com a causa (contusão, tensão ou laceração), no processo cicatricial identificam-se três fases: inflamatória, de regeneração e fibrose. Após a lesão muscular, que causa a secção dos vasos sanguíneos, segue-se a cascata de reações celulares resumidas em um processo inflamatório, considerado como resposta protetora ao tecido lesado. Essa fase inflamatória inicial é crítica para todo o processo de recuperação. Caso essa resposta não realize ou, caso não reverta, a recuperação normal não ocorre. Uma população celular inflamatória pode persistir por dias ou semanas enquanto ocorrer o reparo e a regeneração muscular. Entretanto, a reação inflamatória aguda dura entre 6 e 24 horas após o trauma. A inflamação é o processo pelo qual leucócitos e outras células fagocitárias e exsudatos são transportados ao tecido lesado. Essa reação celular é geralmente protetora e tende a se localizar ou a se desfazer dos subprodutos da lesão (sangue e células danificadas) por meio da fagocitose, estabelecendo assim um cenário para o reparo. Nessa fase, ocorrem efeitos vasculares locais, distúrbios na troca de fluidos e migração de leucócitos do sangue para os tecidos.

O processo de cicatrização inicia-se cerca de 3 dias após a lesão, com estabilização em duas semanas. A restauração completa pode levar de 15 dias a 60 dias para se concretizar¹⁶⁻¹⁸.

Allen¹⁹, em um estudo longitudinal em humanos, observou as reações celulares, após a injeção com cânula, de implantes de um polímero bifásico com veículo carreador contendo partículas texturizadas de silicone sólido inertes, em região inguinal. As reações envolveram uma série de eventos de magnitude variável: nas primeiras 24 horas, houve predomínio de neutrófilos e pequenas células redondas; nas 48 horas seguintes, predominavam os monócitos; aos 7 dias, ocorreu a formação de células gigantes, como reação a corpo estranho; duas semanas após, a resposta celular apresentava-se moderada; nas quatro semanas seguintes, os monócitos se diferenciavam em células epitelioides, surgindo os fibroblastos; seis semanas após a aplicação, observaram-se células gigantes de corpo estranho e a intensificação de deposição de colágeno; e em oito semanas, as células inflamatórias crônicas apresentaram-se dispersas ao longo de maciça deposição de colágeno. A partir daí, a reação celular

ao corpo estranho apresentava-se estável e, em seis meses, células gigantes e pequeno grau de resposta celular estavam presentes, com reduzida quantidade de colágeno denso e com a conversão dos fibroblastos em fibrócitos.

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 de uma 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 periosteio e pericôndrio e o plano intramuscular. Na face, poderão ser moldadas as áreas musculares do mento, abaixadores do lábio inferior e do ângulo da boca, assim como o masseter. O resultado pode ser considerado definitivo cerca de dois meses após a bioplastia, pois não é mais esperado aumento da região por interação do implante com as estruturas tissulares¹⁰.

Este trabalho tem como objetivo avaliar, em ratos, a estabilidade local e a biocompatibilidade do material PMMA a 30% associado a veículo não-proteico implantado no plano intramuscular masseterico, na região do ângulo mandibular.

MÉTODO

Estudo experimental, *in vivo*, controlado, com amostragem aleatória e randomizada. Foram utilizados 20 ratos da raça *Rattus norvegicus albinus*, cepa Wistar, adultos jovens, pesando cerca de 400 mg, mantidos no Biotério do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS – Porto Alegre, RS).

O biomaterial utilizado constou de microesferas de PMMA, hidroxietilcelulose, metilparabeno, propilparabeno e água para injetáveis (New Plastic).

Após anestesia geral dos animais e tricotomia da área masseterina direita, seguiu-se o protocolo experimental por procedimento minimamente invasivo. Com a utilização de uma agulha com bisel, realizou-se um pertuito na pele, obtendo-se o ponto de introdução da cânula roma (25 x 0,8 mm). Após a tunelização com a cânula em direção ao ângulo da mandíbula, o material foi implantado no músculo, no trajeto de retirada da cânula. A quantidade de material depositado correspondeu a um volume de 0,33 ml, oferecido por um disparo da pistola de aplicação. Após a deposição, foi realizada massagem na área, permitindo a unidade de material centralizado no local do depósito.

Para a coleta das amostras, os animais correspondentes a cada grupo foram submetidos a eutanásia, seguindo o cronograma de 7, 14, 45 e 60 dias de pós-operatório, de acordo com as recomendações da Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Resolução Normativa 04/97. Realizou-se, então, a necropsia com a remoção do músculo

masseter direito do animal, mantendo-se margem de segurança de 0,5 cm em torno da área de interesse.

As peças seguiram o processamento histológico de rotina, sendo coradas em hematoxilina-eosina. O estudo microscópico baseou-se na descrição qualitativa dos tecidos.

RESULTADOS

Os resultados encontrados na leitura das lâminas correspondem aos períodos experimentais de 7, 14, 45 e 60 dias. Aos 7 dias após a injeção do PMMA, observou-se presença de infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, com formação de cápsula fibrosa incompleta circundando o material. Havia, ainda, presença de grande número de neutrófilos e macrófagos, e formação de exsudatos. Em algumas regiões, os macrófagos uniram-se para formar células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho (Figura 1). O tecido muscular apresentava sinais de degeneração, provavelmente em decorrência de intenso processo inflamatório no local (Figura 2). Essa reação inflamatória à aplicação de qualquer material estranho ao organismo é normal e esperada, não trazendo maiores riscos ao indivíduo, uma vez que é um processo local e não sistêmico.

No período experimental de 14 dias, após a injeção do PMMA, observou-se a formação de tecido de granulação composto por infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, vasos de neoformação e cápsula fibrosa junto ao material. Porém, nesse tempo experimental, notou-se regeneração das fibras musculares e diminuição do número de neutrófilos e exsudatos, bem como o PMMA manteve inalteradas suas características e sua estrutura (Figura 3).

Após 45 dias da injeção do PMMA no tecido muscular, observou-se diminuição da intensidade do infiltrado inflamatório, comparativamente aos tempos experimentais anteriores, bem como aspecto de normalidade e sem alteração de forma ou constituição das fibras do tecido muscular. O

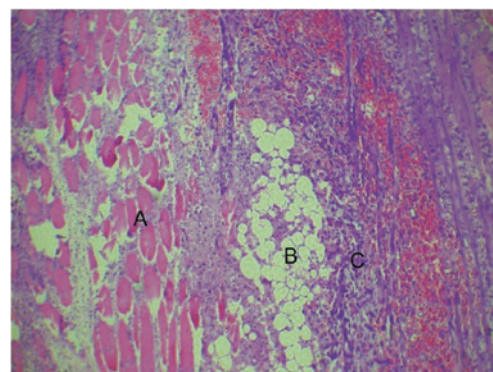


Figura 1 – Tecido muscular (A), PMMA (B) circundado por infiltrado inflamatório com macrófagos, células gigantes multinucleadas (C), e hemorragia (7 dias, 400x).

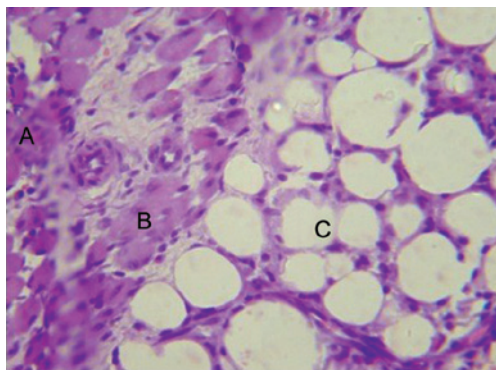


Figura 2 – Infiltrado inflamatório com neutrófilos (A), tecido muscular degenerativo (B), e PMMA (C) (7 dias, 1.000x).

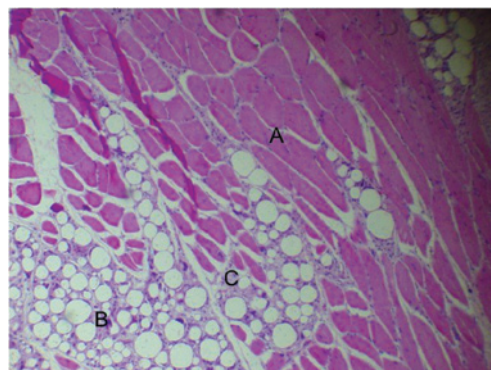


Figura 4 – Tecido muscular normal (A), e PMMA (B) circundado por tecido fibroso conectivo com discreto infiltrado inflamatório (C) (45 dias, 400x).

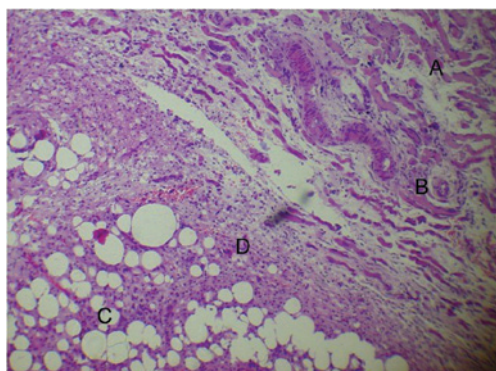


Figura 3 – Tecido muscular degenerativo (A), neoangiogênese (B), e PMMA (C) circundado por tecido de granulação (D) (14 dias, 400x).

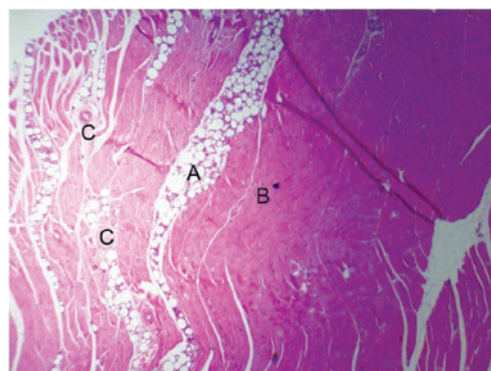


Figure 5 – PMMA (A), tecido muscular saudável (B), e elementos vasculonervosos (C) (60 dias, 200x).

PMMA permaneceu no local aplicado, sem alterações em sua configuração (Figura 4). No tempo experimental de 60 dias, observou-se o PMMA entre as fibras musculares, sem provocar alteração na morfologia desse tecido, bem como ausência de infiltrado inflamatório no material de preenchimento (Figura 5).

DISCUSSÃO

O uso de biomateriais na reconstrução de determinadas regiões do corpo humano motiva cada vez mais sua investigação¹.

O material aloplástico estudado (PMMA) demonstrou-se adequado para implantação em tecido muscular, sendo biocompatível, estável, não-reabsorvível, concordando com as características de material ideal preconizadas pela literatura^{2,9,20-23}.

Entretanto, a reação inflamatória é um processo esperado com a injeção de qualquer material estranho no organismo. Mesmo os materiais classificados como biocompatíveis

provocam esse tipo de reação após os primeiros dias de injeção¹⁹. Portanto, a intensa reação inflamatória observada nas lâminas histológicas de animais sacrificados nos tempos experimentais de 7 dias e 14 dias neste estudo pode ser considerada normal e esperada.

Conforme observado por Puricelli et al.⁴, com a implantação do polímero poliuretano da mamona híbrido na região de ângulo mandibular de rato, houve formação de cápsula fibrosa em torno do material aplicado e ausência de reação de corpo estranho.

Os músculos esqueléticos apresentam estriações em suas fibras. A aplicação de PMMA no plano intramuscular tem sido apresentada nas áreas de mento para sua projeção (músculo mental), contorno (abaixadores do lábio inferior e do ângulo da boca), linha e ângulo da mandíbula (músculo masseter)¹⁴. O PMMA injetado no músculo masseter de ratos apresentou-se estável, mantendo suas conformações e, ao mesmo tempo, não alterando a reorganização do tecido muscular receptor.

A cânula para deposição do material tem a ponta romba para evitar injeção intravascular e lesões nervosas, evitando também laceração ou corte das fibras musculares, penetrando por divulsão. O músculo tem uma pequena capacidade de reconstrução por meio de células-satélite, as quais, quando se tornam ativas, proliferam por divisão mitótica, fundindo-se uma às outras para formar novas fibras esqueléticas. Os vasos sanguíneos penetram no músculo através dos septos do tecido conjuntivo, formando extensas redes de capilares. A lesão dessas redes provoca sangramento de volume compatível com a lesão local, portanto aceitável, sem hematomas. Os macrófagos são células que podem viver por meses nos tecidos. Derivam de células precursoras da medula óssea, que se dividem, produzindo os monócitos, circulantes no sangue. Em uma segunda etapa, essas células cruzam as paredes das vênulas pericíticas e capilares e penetram no tecido conjuntivo, onde amadurecem e adquirem as características morfológicas de macrófagos. Dessa forma, monócitos e macrófagos são a mesma célula em diferentes estágios de maturação, sem significar reações adversas em períodos de observações mais distantes.

CONCLUSÕES

A metodologia empregada neste estudo permite concluir que, em ratos, a partir da análise histológica:

- a reação inflamatória provocada pela injeção de PMMA no tecido muscular desses animais é transitória e não compromete as funções e o contorno desse tecido; e
- o PMMA é biocompatível e mantém suas conformações estruturais após aplicação no músculo masseter desses animais.

REFERÊNCIAS

1. Puricelli E. Retenção dentária: novos conceitos no tratamento ortocirúrgico. In: Puricelli E, ed. Atualização na clínica odontológica: a prática da clínica geral. São Paulo: APCD; 1998. p. 1-28.
2. Rubin JP, Yaremchuk MJ. Complications and toxicities of implantable biomaterials used in facial reconstructive and aesthetic surgery: a comprehensive review of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 100(5):1336-53.
3. Hench LL, Wilson J. Introduction to bioceramics. Singapore: World Scientific Publishing; 1993. p.1-15.
4. Puricelli E, Baraldi CE, Ponzoni D, Peschke R. Estudo histológico do polímero poliuretano da mamona implantado no ângulo mandibular de ratos. *Rev Fac Odontol.* 1999;40(1):37-40.
5. Willert HG, Buchhorn G. Knochenzement: Werkstoff, Klinische Erfahrungen, Weiterentwicklungen. Bern: Huber; 1987.
6. Puricelli E. Bioplastia na cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial. In: Nacul AM, ed. Bioplastia: a plástica interativa. São Paulo: Editora Santos; 2007. p.197-216.
7. Hoffmann C, Schuller-Petrovic S, Soyer HP, Kerl H. Adverse reactions after cosmetic lip augmentation with permanent biologically inert implant materials. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(1):100-2.
8. 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.
9. 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.
10. Nacul AM. Bioplastia: a plástica interativa. São Paulo: Ed. Santos; 2007. 310p.
11. Gonella HA, Barbosa MAA, Marques BPA, Orgaes FAFS, Oliveira RR. Avaliação da utilização do polimetilmetacrilato na correção das lipodistrofias faciais associadas à terapia anti-retroviral em pacientes HIV positivos. *Rev Soc Bras Cir Plást.* 2007;22(1):24-9.
12. Hertzog B. Artecoll: historia, composición y aspectos histológicos, técnica de inyección, comparación con los otros productos. *J Méd Estét Cir.* 1996;24(96):253-7.
13. Morhenn VB, Lemperle G, Gallo RL. Phagocytosis of different particulate dermal filler substances by human macrophages and skin cells. *Dermatol Surg.* 2002;28(6):484-90.
14. Nahas FX, Barbosa MVJ, Ferreira LM. Biomateriais injetáveis. In: Nacul AM, ed. Bioplastia: a plástica interativa. São Paulo: Ed. Santos; 2007. p.15-22.
15. Nacul AM. Contour of the lower third of the face using an intramuscularly injectable implant. *Aesthetic Plast Surg.* 2005;29(4):222-9.
16. Järvinen TA, Järvinen TL, Kääriäinen M, Kalimo H, Järvinen M. Muscle injuries: biology and treatment. *Am J Sports Med.* 2005;33(5):745-64.
17. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288(2):R345-53.
18. Toumi H, Best TM. The inflammatory response: friend or enemy for muscle injury? *Br J Sports Med.* 2003;37(4):284-6.
19. Allen O. Response to subdermal implantation of textured microimplants in humans. *Aesthetic Plast Surg.* 1992;16(3):227-30.
20. Eppley BL, Sadove AM, German RZ. Evaluation of HTR polymer as a craniomaxillofacial graft material. *J Plast Reconstr Surg.* 1990;86(6):1085-92.
21. Salman L, Kinney LA. Clinical response of hard tissue replacement (HTR) polymer as an implant material in oral surgery patients. *J Oral Implantol.* 1992;18(1):24-8.
22. Froum SJ. 2 1/2 Year bone block study comparing HTR polymer, HA and DFDB. New York: HTR Symposium, New York University, October 15; 1993.
23. Passi P, Girardello GB, Piattelli A, Scarano A. HTR polymer grafts with osseointegrated implants: a histological study in humans. *Oral Surg.* 1996;3. Disponível em: <http://www.imnr.ro/retebdent/Info/HTR%20polymer%20grafts%20with%20osseointegrated%20implants.pdf> Acesso em: 30/3/2011.

Correspondência para:

Dr. Almir Moojen Nacul
Clínica Nacul - Centro Mundial de Bioplastia. Rua Quintino Bocaiúva, 1086 – Porto Alegre, RS, Brasil – CEP 90440-050
E-mail: nacul@clinicnacul.com.br