

Complicações do uso de polimetilmetacrilato em procedimentos estéticos: Uma revisão

Complications of Polymethyl Methacrylate Use in Esthetic Procedures: A Review

Henrique Cian da Cruz¹ Luana Tavares Neves¹ Júlia Tirloni Ramires¹
Natália Camila Correia Mendes¹ Giovana Beraldo Borges de Melo¹ Luísa Benincá Trentini¹
Ellen Fonseca Fumagale¹ Audrei Pavanello¹

¹ Departamento de Medicina, Universidade Cesumar, Maringá, PR, Brasil

Endereço para correspondência Henrique Cian da Cruz, Departamento de Medicina, Universidade Cesumar, Maringá, PR, Brasil (e-mail: henriquecian@hotmail.com).

Rev Bras Cir Plást 2025;40:s00451810589.

Resumo

A busca por alternativas para contornar as marcas do envelhecimento é crescente, e uma delas é o polimetilmetacrilato (PMMA), um polímero sintético e preenchedor dérmico permanente. É um material barato, pouco antigênico, e que leva a bom resultado estético. Entretanto, tendo em vista suas possíveis complicações, o preenchimento com PMMA pode ser desastroso. Assim, levando em conta a falta de estudos que sintetizem esse tema e a necessidade de os profissionais da saúde saberem dessas complicações, esta pesquisa buscou estabelecer a relação entre o uso do PMMA em procedimentos estéticos e as suas consequências. Para tanto, fez-se uma revisão nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e SciELO buscando por artigos publicados em qualquer idioma entre 2003 e 2023. Ao todo, 27 estudos compuseram a revisão. As complicações precoces do uso de PMMA incluem dor, eritema, edema, alergias, hematomas, nódulos e necrose tecidual, que ocorre devido à obstrução vascular e pode resultar em perda de tecido. Também são relatados casos de cegueira e embolia gordurosa decorrentes da aplicação inadequada. As complicações tardias do uso de PMMA podem surgir anos após a injeção, e incluem inflamação crônica, granulomas persistentes, ulceração, reações alérgicas, migração do preenchimento, infecções, hipercalcemia grave e insuficiência renal. O uso de PMMA em procedimentos estéticos pode levar a complicações graves, desde inflamações agudas até deformidades permanentes e fatais, devido à imprudência na administração, à falta de regulamentação e à busca por resultados rápidos. Portanto, é essencial implementar medidas rigorosas de regulamentação e educação para proteger a saúde e a segurança dos pacientes.

Palavras-chave

- ▶ complicações pós-operatórias
- ▶ imprudência
- ▶ polimetilmetacrilato
- ▶ preenchedores dérmicos
- ▶ técnicas cosméticas

Estudo realizado na Universidade Cesumar, Maringá, PR, Brasil.

recebido
09 de julho de 2024
aceito
20 de maio de 2025

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0045-1810589>.
ISSN 2177-1235.

© 2025. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)
Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua Rego Freitas, 175, loja 1, República, São Paulo, SP, CEP 01220-010, Brazil

Abstract

The search for alternatives to counteract the signs of aging has been increasing. One of these alternatives is polymethyl methacrylate (PMMA), a synthetic polymer and permanent dermal filler that is a low-cost and minimally-antigenic material which yields good esthetic outcomes. However, due to the potential complications, PMMA injections can be disastrous. Since the literature on the topic is scarce and healthcare professionals must be aware of these complications, the present study aimed to establish the relationship between PMMA use in esthetic procedures and its consequences. We conducted a review on the PubMed, Virtual Health Library, and SciELO databases, searching for articles published in any language from 2003 to 2023. The review included 27 studies. Early PMMA complications include pain, erythema, edema, allergies, hematomas, nodules, and tissue necrosis, which results from vascular obstruction and may lead to loss of tissue. In addition, there are reports of blindness and fat embolism resulting from improper PMMA application. Late complications can arise years after injection, and they include chronic inflammation, persistent granulomas, ulceration, allergic reactions, filler migration, infections, severe hypercalcemia, and renal failure. The use of PMMA in esthetic procedures can lead to severe complications, ranging from acute inflammations to permanent and fatal deformities, due to improper administration, lack of regulation, and the pursuit of quick outcomes. Therefore, it is essential to implement stringent regulatory and educational measures to protect the health and safety of the patients.

Keywords

- ▶ cosmetic techniques
- ▶ dermal fillers
- ▶ imprudence
- ▶ polymethyl methacrylate
- ▶ postoperative complications

Introdução

O colágeno dérmico, sintetizado por fibroblastos, tem sua quantidade reduzida com o avanço da idade, o que contribui para que a pele perca sua elasticidade e sustentabilidade.¹ Com isso, aumenta-se a procura por procedimentos estéticos que contornam o envelhecimento.² Atualmente, preenchimento e escultura do corpo é um procedimento geralmente feito com injeções e próteses, que podem ser realizadas por dentistas, médicos, biomédicos e farmacêuticos, cada profissão com suas limitações práticas.^{1,3} Várias substâncias e materiais são utilizados para o melhoramento estético e, entre eles, o polimetilmetacrilato (PMMA) tem mostrado sucesso em procedimentos dessa natureza.^{2,4-6}

O PMMA é um polímero que surgiu em 1902 para ser usado como cimento ósseo,⁶ mas atualmente sua aplicabilidade é ampla. Na medicina, é utilizado em cirurgias ortopédicas, odontológicas, plásticas, oftálmicas, renais e em neurocirurgias, para melhorar tanto o aspecto funcional quanto o aspecto estético do paciente.⁶⁻⁹ Há vários atributos que fazem do PMMA um material versátil e eficiente, tais como boa biocompatibilidade/hemocompatibilidade, baixo peso e densidade, resultado estético interessante pela coincidência de cor com o tecido, simples tecnologia no uso, preço acessível, e o fato de ser simples de ser sintetizado, mecanicamente estável e bem moldável.^{4,7,10,11} No entanto, há pontos negativos relevantes do PMMA que merecem destaque, como a possível lesão necrótica ao tecido local por reação exotérmica, o baixo poder antimicrobiano (o PMMA pode ser mais suscetível a infecções do que o tecido autólogo), alta capacidade hidrofílica, resistência ao impacto

e à flexão baixas e porosidade baixa, que pode interferir na vascularização.^{4,7,12}

No que tange aos procedimentos estéticos que empregam o PMMA, há deliberação em muitos países do uso para tal fim; entretanto, nem sempre o sucesso da intervenção se efetiva, o que se traduz em complicações pós-operatórias que podem colocar em risco desde a autoestima até a vida do paciente, conforme demonstram diversos estudos.^{2,12-15}

O uso do PMMA na área estética permanece inseguro, dadas as suas graves complicações potenciais, sobretudo em regiões corporais não só muito valorizadas pelos pacientes, como também em regiões que colocam em risco a vida, como lábios, sulcos faciais, bochechas, queixo, fronte, glúteos e pescoço. Portanto, sua aplicação é bastante perigosa, principalmente tendo em vista que não há tratamento para remoção do PMMA.^{1,16,17} Um estudo brasileiro recente¹⁸ mostrou, por exemplo, que, dos 23 pacientes que fizeram uso de preenchedores estéticos e tiveram reações adversas, o material mais empregado foi o PMMA.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autoriza o uso do PMMA como tratamento reparador em duas situações: correção volumétrica facial e corporal por sequelas de doenças e correção de lipodistrofia causada por antirretrovirais no tratamento do HIV/AIDS, sendo indicado apenas para fins corretivos e contraindicado para fins estéticos. Além disso, só pode ser aplicado por profissionais médicos ou odontólogos capacitados.¹⁹ Entretanto, o Conselho Federal de Medicina (CFM) direcionou um documento à Anvisa solicitando o banimento do uso do PMMA no Brasil, com o apoio de entidades de grande poder, como a Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP). A Sociedade Brasileira

de Dermatologia (SBD) contraindica o PMMA com fins estéticos, mas considera que ele é um material valioso na terapêutica da lipodistrofia causada por antirretrovirais no HIV.²⁰ É importante destacar também que nem todos os antirretrovirais causam lipodistrofia na mesma intensidade, e isso deve ser considerado na hora da escolha terapêutica, a fim de se evitar a necessidade de procedimentos estéticos corretivos futuramente.²¹

Atualmente, nota-se que, a partir de uma varredura na literatura científica, não há um antídoto específico para o PMMA em casos de complicações associadas à sua aplicação. Embora esse conceito de antídoto não seja aplicável ao PMMA, o manejo eficaz das complicações depende de sua identificação precoce e de tratamento direcionado aos sintomas de acordo com a sua gravidade. De modo geral, a abordagem terapêutica consiste no uso de corticosteroides e remoção cirúrgica do produto.

Diante desse contexto, é fundamental a ciência do profissional a respeito dos possíveis desfechos desses procedimentos estéticos. Sendo assim, e considerando a carência de estudos que sintetizam essas complicações, faz-se imperiosa uma abordagem que estabeleça e aprofunde melhor a conexão entre o uso do PMMA com a finalidade estética e suas intercorrências pós-operatórias, trazendo à tona o seu “estado da arte”.

Objetivos

Objetivo geral desta pesquisa foi investigar a relação entre o uso de PMMA para fins estéticos e suas complicações. E os objetivos específicos foram elucidar o atual uso do PMMA na medicina, com destaque para a sua aplicabilidade na área estética, descrever as principais complicações decorrentes do uso do PMMA, com foco no prejuízo estético e funcional, e fornecer subsídios a futuras pesquisas mais aprofundadas.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo qualitativo-descritivo de revisão narrativa da literatura científica encontrada nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciELO. Para tanto, utilizou-se os seguintes descritores: *Polymethyl Methacrylate, Cosmetic Techniques, Postoperative Complications, Dermal Fillers, Face e Malpractice*, com combinações alternadas entre os termos por meio da conexão pelo operador booleano AND. Os critérios de inclusão foram artigos disponíveis em texto completo, com acesso gratuito ou pago, sem restrição de idioma e publicados entre 2003 e 2023. Os estudos encontrados foram selecionados pela leitura do título, do resumo e do texto completo. Foram excluídas duplicatas e teses. As referências dos artigos incluídos também foram verificadas para ampliar o respaldo científico. Ao todo, 27 estudos compuseram a revisão. Dúvidas e discordâncias entre os autores foram resolvidas por consenso.

Limitações do Estudo

Por se tratar de uma pesquisa de cunho qualitativo-descritivo, o nível de evidência científica é baixo; contudo, o impacto que este estudo terá para o conhecimento público

a respeito das complicações do uso do PMMA é de grande monta, pois fornece informações de forma pontual e precisa. Apesar de haver neste estudo menções esporádicas a condutas médicas, o rigor metodológico desta pesquisa não é alto o suficiente para orientar tratamentos médicos para as complicações do PMMA. Além disso, a seleção dos artigos pode ter sofrido influência das bases de dados de onde eles foram coletados, de modo que os autores orientam cautela perante a possibilidade de resultados distintos em coletas em bases de dados diferentes. Por fim, muitos artigos incluídos nesta revisão são relatos de caso; por isso, as complicações encontradas em determinado caso quicá não sejam válidas para qualquer população, de modo que também é preciso ter cautela na extrapolação dos dados.

Revisão

É possível enquadrar as complicações do uso do PMMA em duas categorias principais: as agudas e as crônicas.^{22,23} Além disso, as complicações podem ser divididas em leves, quando não necessitam de tratamento e são autorresolutivas, em moderadas, quando necessitam de acompanhamento e tratamento, e em graves, quando necessitam de uma intervenção imediata para que não se perca o tecido onde o PMMA foi injetado.²⁴ As complicações tardias podem ocorrer anos após a injeção do preenchedor, e geralmente necessitam de tratamentos mais complexos.²⁵

Complicações agudas

Entre as complicações precoces, podemos citar dor no local da injeção, eritema, edema, alergia, hematomas, formação de nódulos devido à injeção superficial do produto e a complicação mais agravante: necrose tecidual.²⁴

Algia, eritema, edema e hematomas geralmente são comuns e resolvidos espontaneamente, mas é possível haver vermelhidão e coceira duradouras que só melhoram com o uso de corticosteroides.²⁶ Alguns pacientes podem desenvolver dermatite de contato devido a uma sensibilização prévia, com problemas imperceptíveis no momento da aplicação. O prurido e a alergia podem ser tratados com corticoides tópicos ou intradérmicos, além da remoção completa das microesferas. Além disso, há um relato²⁷ de dermatite alérgica nas 24 horas iniciais após o preenchimento com PMMA na região nasal em um paciente de 28 anos, que manifestou sintomas locais de prurido e eritema que evoluíram em 72 horas, com o aumento da lesão envolvendo as duas asas nasais e também a ponte do nariz. A reversão da problemática se deu por meio da remoção completa do produto e, após acompanhamento de 1 ano, observou-se pele saudável.²⁷ A telangiectasia pode surgir em pacientes de pele muito fina, no local da aplicação, e geralmente é autolimitada, com desaparecimento em 6 meses; porém, pode ser necessário o tratamento com laser.²⁶

Já os nódulos agudos são formados a partir de uma aplicação assimétrica e irregular do PMMA, que, se feita superficialmente, torna possível a sua palpação. Nesse caso, a resolução é apenas com intervenção cirúrgica para remoção.^{27,28}

A necrose tecidual é considerada rara, mas muito agravante. Ocorre devido a uma oclusão parcial ou completa do vaso sanguíneo.^{25,29,30} Acredita-se que essa obstrução vascular pode ocorrer por 3 mecanismos: 1) a oclusão intravascular direta (quando o preenchedor é aplicado dentro do vaso); 2) quando altas quantidades de PMMA são injetadas e comprimem um vaso sanguíneo, o que resulta em isquemia do tecido; e 3) uma oclusão tardia por agregação plaquetária intravascular em volta do preenchedor.³¹

Um ensaio randomizado com coelhos³¹ analisou o uso de compressas quentes para promover a recanalização das oclusões vasculares e evitar necrose tecidual. O intuito do uso da compressa quente é causar vasodilatação e promover o retorno do fluxo sanguíneo. O estudo³¹ concluiu que o uso imediato da compressa quente pode promover a vasodilatação e o retorno parcial do fluxo sanguíneo durante os estágios iniciais de obstrução, o que reduz a chance de necrose; no entanto, não é capaz de recuperar uma embolia causada pela aplicação intravascular de PMMA.

No Brasil, há relatos de casos³² que identificaram necrose de lábios e nariz quando realizados procedimentos de preenchimento com PMMA nessas regiões; tais situações foram desenvolvidas após bloqueio da artéria facial ou de seus ramos em direção ao nariz e aos lábios. As regiões da face em que mais há casos de injeção intra-arterial são os lábios, a testa e o sulco nasolabial.³⁰ As complicações nos lábios são de difícil controle e tratamento, sendo, às vezes, impossíveis de tratar, e requerem excisão cirúrgica dos nódulos, da mucosa labial e/ou do músculo orbicular da boca.³³

Quando o PMMA é injetado na região da glabella, o paciente pode desenvolver cegueira. Raramente acontece, mas o paciente não está totalmente isento desse risco, visto que há conexão entre as artérias supratrocilar e oftálmica.^{32,34} Há relato³⁵ de infiltração de PMMA na glabella em que ramos da artéria oftálmica foram acometidos, que culminou com o impulsionamento das microesferas por meio do fluxo sanguíneo até a artéria central da retina e para as artérias ciliares, e levou à cegueira, isquemia da córnea e da íris, além de oftalmoplegia total. Além disso, injeções na região frontal se mostraram potencialmente prejudiciais à visão, uma vez que a frente é ricamente vascularizada, e aplicações nessa área podem acabar infiltrando a grande rede anastomótica entre as circulações carótidas interna e externa, que estão próximas ao globo ocular, o que pode levar à obstrução do fluxo e, posteriormente, à cegueira (►Tabela 1).^{36,37}

A injeção de PMMA, quando feita diretamente nas artérias ou próxima a elas, pode ocasionar a embolia dos vasos, o que, por sua vez, causa necrose; aplicações de PMMA foram feitas no sulco nasogeniano, o que afetou a artéria angular direita, a coronal labial superior e a inferior à direita, e levou a necrose da hemiface direita.³⁸ A síndrome da embolia gordurosa (SEG) é outra condição que pode ser decorrente do PMMA. Caracteriza-se pela presença de êmbolos gordurosos na circulação sistêmica, que, além de ocasionar dano tecidual capilar direto, induz uma resposta inflamatória sistêmica, que resulta em diversas manifestações orgânicas, como pulmonares, cutâneas, neurológicas e retinianas, para as quais não há tratamento específico, apenas suporte.²²

Tabela 1 Descrição dos artigos revisados

Autor (ano)	Título	Objetivo	Tipo do estudo	Conclusão
Silva e Curi ³⁵ (2004)	Cegueira e oftalmoplegia total após injeção estética de polimetilmetacrilato	Descrever o caso de uma mulher que apresentou amaurose e oftalmoplegia total após injeção de PMMA	Relato de caso	Os autores acreditam que este seja o primeiro relato de cegueira após injeção de microesferas de polimetilmetacrilato e demonstra o risco de injeções na área glabular
Medeiros et al. ²⁵ (2014)	Complicações após injeções de polimetilmetacrilato (PMMA) na face: uma revisão da literatura	Revisar os vários tipos de complicações associadas ao uso do PMMA	Revisão de literatura	O polimetilmetacrilato é amplamente utilizado por ser barato, facilmente acessível e de fácil aplicação. No entanto, algumas complicações são graves e permanentes, e podem ser confundidas com outros tipos de lesões estomatológicas
Kurimori et al. ²³ (2019)	Complicação grave do uso irregular do PMMA: relato de caso e situação brasileira atual	Relatar complicação grave do uso irregular do PMMA e discutir a realidade brasileira atual	Relato de caso e revisão de literatura	A gravidade do caso relatado traz à tona a necessidade de combate a má prática por profissionais não capacitados, assim como um controle mais rigoroso da comercialização do produto por entidades reguladoras
Haneke ²⁴ (2014)	Efeitos adversos dos preenchimentos e sua histopatologia	Abordar os tipos de preenchedores, seus achados histopatológicos e formas de tratamento	Revisão narrativa	É essencial que o médico seja qualificado, use técnicas adequadas, e o paciente siga corretamente as orientações pós-procedimento para se evitar complicações
Carle et al. ³⁶ (2014)	Preenchimentos faciais cosméticos e perda severa de visão	Descrever 3 pacientes que apresentaram perda súbita de visão após a injeção de 3 preenchimentos dérmicos diferentes	Relato de caso	O preenchimento provavelmente entra na artéria central da retina através das anastomoses carótidas externa-interna, e se incrusta nos tecidos da retina, o que pode levar a perda grave ou irreversível da visão

Tabela 1 (Continued)

Autor (ano)	Título	Objetivo	Tipo do estudo	Conclusão
Lee et al. ³⁷ (2020)	Complicações oculares das injeções de preenchimento de tecidos moles: uma revisão da literatura	Investigar o comprometimento visual secundário à injeção de preenchimento e discutir a anatomia vascular relacionada, a fisiopatologia e a prevenção de complicações oculares de preenchimentos	Revisão de literatura	O local de injeção mais comumente associado à cegueira em um relatório anterior foi a glabella; no entanto, o local atualmente mais comumente associado à cegueira devido a injeções de preenchimento é o nariz. É necessário extremo cuidado para se evitar os ramos da artéria carótida interna
Castro et al. ³⁸ (2007)	Necrose facial extensa após infiltração com polimetilmetacrilato	Relatar o caso de uma mulher que evoluiu com necrose na hemiface direita por infecção após PMMA em sulco nasogástrico	Relato de caso	Este relato demonstra o risco das injeções na região nasogeniana, principalmente com materiais aloplásticos usados na bioplastia
Carpaneda e Carpaneda ³⁹ (2012)	Resultados adversos com preenchimentos de PMMA	Demonstrar a correlação entre a aplicação clínica do PMMA e a fisiopatologia das complicações agudas e tardias	Estudo observacional retrospectivo	Inicialmente, as complicações estão relacionadas ao comprometimento vascular, mas, na fase tardia, são consequência da contratatura capsular que envolve partículas de PMMA. A contratatura causa endurecimento tecidual local e nodulação clínica das áreas implantadas
Paulucci ⁴⁰ (2020)	Segurança do PMMA para preenchimento facial: revisão das taxas de ocorrência de granuloma e métodos de tratamento	Revisar e comparar as frequências de granuloma entre estudos publicados e comparar as terapias e eficácias	Revisão de literatura	Considerando os riscos e benefícios reais do PMMA, podemos afirmar que se trata de um preenchedor seguro; médicos e pacientes devem estar cientes dos riscos potenciais ao decidirem por seu uso
Liu, Beynet e Gharavi ⁴² (2019)	Visão geral dos preenchimentos dérmicos profundos	Analisar os preenchimentos injetáveis semipermanentes e permanentes	Revisão de literatura	Os preenchimentos dérmicos oferecem excelente efeito cosmético com pouco tempo de recuperação. Com o desenvolvimento de novos preenchedores dérmicos, nossa capacidade de remodelar de forma ideal o rosto envelhecido continuará a avançar
Tachamo et al. ⁴³ (2018)	Hipercalemia associada a injeções cosméticas: uma revisão systemática	Analisar sistematicamente a literatura publicada sobre hipercalemia associada a injeções cosméticas	Revisão de literatura	A hipercalemia causada por injeções cosméticas pode ser grave e surgir anos após o procedimento, sendo os granulomas uma possível causa, especialmente em mulheres de meia-idade com hipercalemia não relacionada ao hormônio da paratireoide e, às vezes, com níveis elevados de calcitriol
Woodward, Khan e Martin ⁴⁴ (2015)	Complicações do preenchimento facial	Definir as complicações de preenchimentos faciais e como tratá-las, além de fornecer sugestões para evitar resultados adversos graves	Revisão de literatura	—————
Souza et al. ⁴¹ (2016)	Complicação tardia de preenchimento cutâneo após facelift: relato de caso	Apresentar o caso de uma paciente submetida a um <i>facelift</i> com implante de prótese mentoniana para correção de aplicação de PMMA após 7 anos	Relato de caso	O tratamento clínico é a primeira opção para as complicações, e o cirúrgico, para casos selecionados em que o tratamento clínico não obteve êxito, como no caso citado
Rosa e Macedo ⁴⁶ (2005)	Reações adversas a substâncias de preenchimento subcutâneo	Apresentar 4 casos de reações adversas com o uso dos seguintes materiais de preenchimento: poliacrilamida, polimetilmetacrilato e polidimetilsiloxano	Série de casos	A substância ideal para preenchimento de partes moles ainda não foi desenvolvida; portanto, esses procedimentos podem resultar em reações adversas associadas ao tipo de substância empregada ou ao erro de técnica de aplicação

(Continued)

Tabela 1 (Continued)

Autor (ano)	Título	Objetivo	Tipo do estudo	Conclusão
Goldman e Wollina ⁴⁵ (2019)	Nódulos labiais induzidos por polimetilmetacrilato: apresentação clínica e manejo com neodímio intralesional: terapia RAG laser	Revisar o preenchimento de PMMA, os eventos adversos associados conhecidos e as opções de tratamento	Revisão de literatura	Esses eventos podem se desenvolver com um atraso de vários anos após a colocação do preenchimento. O tratamento é difícil, mas o laser intralesional, sozinho ou com cirurgia, parece ser uma ferramenta promissora
Manfro et al. ¹³ (2021)	Relatos de casos de hipercalcemia e doença renal crônica devido a injeções cosméticas de polimetilmetacrilato (PMMA)	Relatar casos clínicos de pacientes que desenvolveram hipercalcemia e doença renal crônica após receberem injeções cosméticas de PMMA	Relato de casos	Uma colaboração multidisciplinar pode ajudar a desvendar a frequência real e os aspectos relevantes da hipercalcemia e do dano renal associados ao uso de preenchimentos de PMMA
Cannata-Ortiz et al. ¹⁴ (2016)	Microembolização de pequenos vasos e glomerulonefrite aguda após infecção de implantes de preenchimento estético	Destacar os riscos associados ao uso de preenchedores estéticos e enfatizar a monitorização de possíveis complicações renais	Relato de caso	Os implantes de preenchimento estético podem causar microembolização em pequenos vasos. O reconhecimento da morfologia característica pode agilizar o diagnóstico
Oliveira et al. ²² (2020)	Síndrome da embolia gordurosa secundária ao uso de polimetilmetacrilato na bioplastia: uma revisão sistemática	Evidenciar estudos clínicos que abrangessem a síndrome da embolia gordurosa em pacientes submetidos à infiltração de PMMA na bioplastia	Revisão sistemática	O estudo destaca que o conhecimento da composição do PMMA, das reações fisiológicas dos tecidos, e do tempo de absorção e persistência é indispensável
Lemperle, Romano e Busso ²⁶ (2003)	Aumento de tecidos moles com artecoll: história de 10 anos, indicações, técnicas e complicações	Elucidar as vantagens, efeitos, indicações, contraindicações, técnica de implantação, possíveis efeitos colaterais e tratamento de complicações acerca do PMMA	Revisão de literatura	Os autores consideram o PMMA confiável e previsível, e atribuem as possíveis complicações à falta de habilidade e afinidade dos profissionais médicos pelo produto
Shah et al. ²⁷ (2017)	Dermatite de contato alérgica causada por polimetilmetacrilato após injeção de preenchimento intradérmico	Relatar o caso de um paciente submetido a um procedimento para aumentar a ponta do nariz com PMMA que desenvolveu dermatite alérgica de contato	Relato de caso	A aplicação de PMMA pode levar a uma sensibilização e desenvolvimento de reação alérgica, a qual pode evoluir para desfechos desfavoráveis
Friedmann, Kurian e Fitzpatrick ²⁸ (2016)	Reações granulomatosas tardias a injeções cosméticas faciais de microsferas de polimetilmetacrilato e silicone líquido injetável: uma série de casos	Relatar 4 casos de reações granulomatosas tardias ao PMMA e silicone líquido injetável que foram desenvolvidas anos após a aplicação	Série de casos	Reações granulomatosas tardias a preenchimentos permanentes podem ocorrer de meses a anos pós-procedimento, e frequentemente são refratárias ao tratamento
Christensen et al. ²⁹ (2005)	Reações adversas a preenchimentos permanentes injetáveis de tecidos moles	Investigar a causa das reações adversas inflamatórias em tecidos faciais após a aplicação de diferentes tipos de preenchedores sintéticos permanentes	Estudo observacional	Os nódulos inflamatórios parecem estar ligados a infecções bacterianas de baixo grau mantidas por biofilmes nos materiais injetados. Alguns preenchedores mostraram tendência maior à formação de nódulos tardios, com presença de bactérias, necrose e fibrose
Rayess et al. ³⁰ (2018)	Uma Análise Transversal de Eventos Adversos e Litígios para Preenchimentos Injetáveis	Determinar os riscos dos preenchimentos injetáveis e analisar os fatores levantados em litígios relacionados a eles	Estudo transversal	Apesar das variações de material e local da aplicação, os preenchimentos injetáveis podem causar efeitos adversos como inchaço, infecção e, em casos graves, necrose e cegueira
Sun et al. ³¹ (2023)	O tratamento precoce com compressas mornas pode promover a recanalização de embolias vasculares e reduzir a necrose tecidual após a injeção de polimetilmetacrilato	Elaborar um modelo de embolia por injeção intravascular e observar a eficácia das compressas mornas e frias no controle da embolia	Ensaio clínico randomizado e controlado	A compressa morna em estágio inicial após a injeção intravascular de PMMA é propícia à recanalização da embolia vascular e à redução da necrose tecidual

Tabela 1 (Continued)

Autor (ano)	Título	Objetivo	Tipo do estudo	Conclusão
Vent e Lemperle ³² (2014)	Prevenção e tratamento de complicações após injeções de microesferas de polimetilmetacrilato	Analisar as particularidades do PMMA como preenchedor facial, abordando a técnica de aplicação, os efeitos adversos e o manejo das complicações	Revisão de literatura	O PMMA é uma opção viável quando utilizado de forma criteriosa, com técnica adequada e por profissionais experientes. O conhecimento dos riscos e das possíveis complicações são essenciais para garantir segurança e bons resultados clínicos
Salles et al. ³³ (2008)	Complicações após injeções de polimetilmetacrilato: relato de 32 casos	Relatar e analisar complicações decorrentes do uso de PMMA em procedimentos realizados por profissionais de diferentes especialidades	Série de casos	As complicações variaram de manifestações agudas a tardias, com diferentes origens, incluindo fatores técnicos, infecciosos e imunológicos
Limongi et al. ³⁴ (2016)	Complicações e tratamento de injeções de polimetilmetacrilato (PMMA) na região média da face	Analisar e relatar complicações associadas à aplicação de PMMA na face	Revisão de literatura	O tratamento cirúrgico se mostrou mais eficaz do que abordagens conservadoras, como o uso de corticosteroides

Ainda sobre embolia, há relato¹⁴ de microembolização renal por PMMA associada a glomerulonefrite pós-estreptocócica (GNPE). No caso em questão, a paciente apresentava úlceras na região distal da perna, que surgiram progressivamente após trauma mínimo 1 ano antes da admissão; e ela também tinha histórico de aplicação de PMMA (havia 20 anos, em virtude de lipodistrofia por HIV) na mesma região das úlceras. A cultura de secreção das úlceras revelou *Streptococcus pyogenes*. A biópsia renal identificou achados compatíveis de GNPE e de PMMA em glomérulos. Especulou-se que o PMMA tenha alcançado os vasos sanguíneos da região em que foi aplicado e se disseminado até chegar ao rim, ao passo que também pode ter causado uma microembolização local após o trauma, seguida de isquemia e formação de ulceração, a qual abriu margem para infecção pela bactéria, com consequente surgimento da GNPE. Há também a possibilidade de o PMMA já ter atingido a circulação no momento da aplicação, 20 anos antes, e ter se disseminado e chegado ao glomérulo renal e ali permanecido por todos esses anos, sem causar sintomas. Portanto, a presença do PMMA no glomérulo é um achado totalmente fora do esperado em uma aplicação de sucesso, e esse achado deve ser ponderado como uma possível consequência das injeções de PMMA.¹⁴

Em relação à reação inflamatória aguda ao PMMA, a lesão se apresenta com presença de infiltrado celular, composto principalmente por neutrófilos, linfócitos, macrófagos e células semelhantes a fibroblastos, além de tecido conjuntivo irregular e frouxo em volta das microesferas de PMMA.³⁹

Complicações crônicas

Em relação às complicações tardias, podemos citar a inflamação crônica, a formação de granulomas persistentes devido a corpo estranho, ulceração causada pela necrose tecidual, reações alérgicas tardias, migração do preenchimento e infecção.²⁴ Quanto ao deslocamento do implante, descreve-se²⁶ que os movimentos faciais são capazes de alterar a posição do PMMA, o que faz com que as marcas que outrora haviam desaparecido com a aplicação voltem a surgir.

Reações granulomatosas podem ocorrer em resposta ao PMMA. Como patogênese, propôs-se que a reação imunológica cruzada com células T e a ativação dos macrófagos faz com que essas células do sistema imune identifiquem as microesferas de PMMA que têm tamanho incompatível com a fagocitose e evoluem para granulomas, que podem, posteriormente, ser transportados até os linfonodos locais.^{28,29,40,41} Após 3 meses, a análise histológica revela que as microesferas de PMMA estão completamente encapsuladas por fibroblastos e fibras de colágeno, com uma presença mínima de macrófagos. Já após 10 anos, observa-se que as microesferas de PMMA permanecem intactas, acompanhadas por fibras de colágeno maduras e robustas, e a vasculatura capilar está completamente preservada.⁴²

Em uma série de casos,¹³ observou-se a presença de glóbulos de PMMA circundados por reação inflamatória granulomatosa anos após o uso do preenchedor, sendo essa reação a responsável por elevar os níveis da CYP27B1 extrarrenal (principalmente em músculos esqueléticos) e causar uma maior produção extrarrenal de calcitriol, o que culminou com elevação dos níveis de cálcio sérico e urinário. A hipercalcemia grave em conjunto com a hipercalcúria favorecem a formação de fibrose intersticial e nefrocalcinose, o que leva ao desenvolvimento da doença renal crônica observada nos pacientes.¹³ Em um estudo,⁴³ cerca de 82% dos casos de hipercalcemia decorrente de granulomas secundários ao PMMA investigados cursaram com insuficiência renal, e 2 estavam associados a óbito.

Uma outra complicação crônica é a formação de nódulos. Classifica-se os nódulos em inflamatórios e não inflamatórios. Nódulos inflamatórios estão relacionados a infecções causadas pela falta de antisepsia do local. Quando não há antisepsia, as bactérias entram pelos portais de injeção da agulha/cânula e se instalam no local. Pode haver infecção decorrente da formação de biofilme, que é um agregado de micro-organismos encapsulados, o que dificulta a ação de diversos antibióticos contra as bactérias.^{25,30,44} Para os casos em que não ocorre resolução espontânea após drenagem e

enxague do local, uma associação de esteroides e antibióticos ou um anti-inflamatório não esteroide pode ser útil. O tratamento ideal para complicações tardias consiste na retirada cirúrgica do PMMA; no entanto, na maioria dos casos, os benefícios de uma intervenção cirúrgica não superam os riscos.²⁹

Um estudo³⁴ observou 11 casos de complicações com PMMA aplicado na face, com sintomas variados e pacientes com idades entre 36 e 62 anos. Injeção de corticosteroides foi administrada em 6 deles, que apresentaram melhora clínica mínima. A retirada cirúrgica do PMMA foi feita em 9 dos 11 pacientes, e resultou em melhorias no edema, no eritema e na nodularidade.³⁴

De modo geral, complicações crônicas abrangem reações inflamatórias granulomatosas, descoloração da pele, formação de nódulos fibróticos, edema, eritema, alergia e mau posicionamento palpebral.³⁴ O tratamento ideal ainda não é compreensível, mas corticosteroides podem ser utilizados. O tratamento varia conforme a gravidade e a localização dos eventos adversos, e pode incluir cirurgia para diminuir o volume ou reconstrução tecidual. Além disso, técnicas avançadas de laser intralésional têm mostrado eficácia no tratamento de nódulos e granulomas.⁴⁵

Diante das complicações decorrentes do uso de preenchedores dérmicos como o PMMA, foram descritas na literatura⁴⁶ algumas recomendações importantes acerca deste produto como forma de prevenção contra os problemas futuros decorrentes de seu uso inapropriado. Frisou-se a importância de não propor aos pacientes menores de idade o uso de PMMA, e de se fazer uma seleção cuidadosa das indicações para a realização do procedimento, além de não aplicar o preenchedor permanente sem antes o paciente ter testado os preenchedores absorvíveis e tido uma noção real dos efeitos da substâncias. Reforçou-se também a realização da injeção do produto em ambiente totalmente estéril, com limitação do número de penetração da agulha e da quantidade utilizada, e acompanhamento minucioso do paciente após a realização do procedimento.⁴⁶ A ultrassonografia e o Doppler também podem reduzir os riscos do procedimento, visto que garantem o posicionamento e a injeção correta do produto.³²

Conclusão

As complicações associadas ao uso de PMMA em procedimentos estéticos têm destaque significativo por se tratar de condição, de certa forma, evitável. Desde reações inflamatórias agudas até deformidades permanentes e potencialmente fatais, os riscos são variados e podem afetar profundamente a vida dos pacientes. Não há qualquer espécie de antídoto para o PMMA, sendo necessário o uso de corticosteroides e de procedimentos cirúrgicos para contornar os efeitos adversos desse material, o que abre margem para muitos fenômenos indesejados da terapêutica, que podem causar danos graves e irreversíveis no paciente.

A imprudência na administração do PMMA, a falta de regulamentação adequada e a busca por resultados imediatos contribuem para a incidência dessas complicações. Sendo assim, é imprescindível que sejam implementadas medidas

rigorosas de regulamentação e educação para profissionais e pacientes, para proteger a saúde e garantir a segurança dos que buscam melhorias estéticas.

Suporte Financeiro

Os autores declaram que não receberam suporte financeiro de agências dos setores público, privado ou sem fins lucrativos para a realização deste estudo.

Ensaio Clínico

Não.

Conflito de Interesses

Os autores não têm conflito de interesses a declarar.

Referências

- Machado R-A, Oliveira L-Q, Martelli-Júnior H, Pires F-R, Carvas J-B, Rogerio V-E, et al. Adverse reactions to the injection of face and neck aesthetic filling materials: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2023;28(03):e278–e284. Doi: 10.4317/medoral.25713
- Chacur R, Menezes HS, Chacur NMBDS, Alves DD, Mafaldo RC, Gomes LD, et al. Replacement of gluteal implants by polymethyl methacrylate filler: case report. *Case Reports Plast Surg Hand Surg* 2019;6(01):20–24. Doi: 10.1080/23320885.2018.1549946
- Cohen JL, Rivkin A, Dayan S, Shamban A, Werschler WP, Teller CF, et al. Multimodal Facial Aesthetic Treatment on the Appearance of Aging, Social Confidence, and Psychological Well-being: HARMONY Study. *Aesthet Surg J* 2022;42(02):NP115–NP124. Doi: 10.1093/asj/sjab114
- Díez-Pascual AM. PMMA-Based Nanocomposites for Odontology Applications: A State-of-the-Art. *Int J Mol Sci* 2022;23(18):10288. Doi: 10.3390/ijms231810288
- Nie F, Xie H, Wang G, An Y. Risk Comparison of Filler Embolism Between Polymethyl Methacrylate (PMMA) and Hyaluronic Acid (HA). *Aesthetic Plast Surg* 2019;43(03):853–860. Doi: 10.1007/s00266-019-01320-w
- Soares FMG, Costa IMC. Lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS: do advento aos conhecimentos atuais. *An Bras Dermatol* 2011;86(05):843–864. Doi: 10.1590/S0365-05962011000500001
- Stoops K, Brown JM, Santoni B, Groundland J. Thermal properties of polymethyl methacrylate vary depending on brand and type. *J Orthop Res* 2023;41(03):614–618. Doi: 10.1002/jor.25389
- Shiraki A, Sakimoto S, Oie Y, Soma T, Miki A, Usui S, et al. Inferior Removal of Dislocated Polymethyl Methacrylate Intraocular Lens and Scleral Refixation in Glaucomatous Eyes. *Ophthalmol Ther* 2022;11(02):881–886. Doi: 10.1007/s40123-022-00477-z
- Kishikawa T, Fujieda H, Sakaguchi H. Comprehensive analysis of cytokine adsorption properties of polymethyl methacrylate (PMMA) membrane material. *J Artif Organs* 2022;25(04):343–349. Doi: 10.1007/s10047-022-01323-6
- Mezzina L, Nicosia A, Baratta GA, Palumbo ME, Scirè C, Mineo PG. Effects of Simulated Solar Wind on Polymethyl Methacrylate Thin Film. *Nanomaterials (Basel)* 2022;12(12):1992. Doi: 10.3390/nano12121992
- Marić I, Zore A, Rojko F, Škapin AS, Štukelj R, Učakar A, et al. Antifungal Effect of Polymethyl Methacrylate Resin Base with Embedded Au Nanoparticles. *Nanomaterials (Basel)* 2023;13(14):2128. Doi: 10.3390/nano13142128
- Leão RdS, Maior JRS, Lemos CAdA, Vasconcelos BCdE, Montes MAJR, Pellizzer EP, Moraes SLD. Complications with PMMA compared with other materials used in cranioplasty: a systematic review and meta-analysis. *Braz Oral Res* 2018;32:e31. Doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0031

- 13 Manfro AG, Lutzky M, Dora JM, Kalil MAS, Manfro RC. Case reports of hypercalcemia and chronic renal disease due to cosmetic injections of polymethylmethacrylate (PMMA). *J Bras Nefrol* 2021;43(02):288–292. Doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0044
- 14 Cannata-Ortiz P, Gracia C, Aouad Y, Barat A, Martinez-Gonzalez MA, Rossello G, et al. Small vessel microembolization and acute glomerulonephritis following infection of aesthetic filler implants. *Diagn Pathol* 2016;11:2. Doi: 10.1186/s13000-016-0453-y
- 15 Costa YC, Aurelio MG, María HGS, Mauro V, Carlos B. Embolia pulmonar por polimetilmetacrilato. *Rev Argent Cardiol* 2009;77(02):129–130. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/3053/305327028011.pdf>
- 16 Atiyeh B, Ghieh F, Oneisi A. Safety and Efficiency of Minimally Invasive Buttock Augmentation: A Review. *Aesthetic Plast Surg* 2023;47(01):245–259. Doi: 10.1007/s00266-022-03049-5
- 17 Sousa AMSd, Duarte AC, Decnop M, Guimarães DdF, Coelho Neto CAF, Sarpi MdO, et al. Imaging Features and Complications of Facial Cosmetic Procedures. *Radiographics* 2023;43(12):e230060. Doi: 10.1148/rg.230060
- 18 Tetzner AC, Viana LRM, Abreu LG, Mendonça EF, Arantes DAC, Vasconcelos ACU, et al. Adverse Reactions to Cosmetic Fillers in the Oral and Maxillofacial Region: Clinic-Pathological, Histochemical, and Immunohistochemical Characterization. *J Oral Pathol Med* 2025;54(03):141–150. Doi: 10.1111/jop.13604
- 19 Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. PMMA. Ministério da Saúde [online]. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/campanhas/estetica/pmma>
- 20 Conselho Federal de Medicina. Requerimento do CFM à Anvisa visando a proibição de uso do polimetilmetacrilato (PMMA) como substância de preenchimento: fundamentação técnica e científica. Janeiro de 2025 Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/wp-content/uploads/2025/01/PMMA-ANVISA-versao-5.0-WORD-VERSAO-FINAL-21022025-11h20.pdf>
- 21 De Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PLoS One* 2013;8(05):e63623. Doi: 10.1371/journal.pone.0063623
- 22 Oliveira CGA, Sales FRD, Faria FA, Darwich Filho RZ. Síndrome da embolia gordurosa secundária ao uso de polimetilmetacrilato na bioplastia: uma revisão sistemática. *Rev Bras Cir Plást* 2020;35(02):206–211. Doi: 10.5935/2177-1235.2020RBCP0035
- 23 Kurimori KT, Mendes M, Milcheski DA, Monteiro AA Junior, Gemperli R. Complicação grave do uso irregular do PMMA: relato de caso e a situação brasileira atual. *Rev Bras Cir Plást* 2019;34(01):156–162. Doi: 10.5935/2177-1235.2019RBCP0025
- 24 Haneke E. Adverse effects of fillers and their histopathology. *Facial Plast Surg* 2014;30(06):599–614. Doi: 10.1055/s-0034-1396755
- 25 Medeiros CC, Cherubini K, Salum FG, de Figueiredo MA. Complications after polymethylmethacrylate (PMMA) injections in the face: a literature review. *Gerodontology* 2014;31(04):245–250. Doi: 10.1111/ger.12044
- 26 Lemperle G, Romano JJ, Busso M. Soft tissue augmentation with artecoll: 10-year history, indications, techniques, and complications. *Dermatol Surg* 2003;29(06):573–587, discussion 587. Doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29140.x
- 27 Shah V, Chaubal TV, Bapat RA, Shetty D. Allergic contact dermatitis caused by polymethylmethacrylate following intradermal filler injection. *Contact Dermatitis* 2017;77(06):407–408. Doi: 10.1111/cod.12779
- 28 Friedmann DP, Kurian A, Fitzpatrick RE. Delayed granulomatous reactions to facial cosmetic injections of polymethylmethacrylate microspheres and liquid injectable silicone: A case series. *J Cosmet Laser Ther* 2016;18(03):170–173. Doi: 10.3109/14764172.2015.1114642
- 29 Christensen L, Breiting V, Janssen M, Vuust J, Hogdall E. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plast Surg* 2005;29(01):34–48. Doi: 10.1007/s00266-004-0113-6
- 30 Rayess HM, Svider PF, Hanba C, Patel VS, DeJoseph LM, Carron M, Zuliani GF, et al. A Cross-sectional Analysis of Adverse Events and Litigation for Injectable Fillers. *JAMA Facial Plast Surg* 2018;20(03):207–214. Doi: 10.1001/jamafacial.2017.1888
- 31 Sun Y, Jin M, Wang G, Xie H. Early warm compress treatment can promote recanalization of vascular embolisms and reduce tissue necrosis after polymethyl methacrylate injection. *Sci Rep* 2023;13(01):1872. Doi: 10.1038/s41598-023-29043-8
- 32 Vent J, Lemperle G. Prevention and treatment of complications after polymethylmethacrylate-microspheres injections. *Facial Plast Surg* 2014;30(06):628–634. Doi: 10.1055/s-0034-1396703
- 33 Salles AG, Lotierzo PH, Gemperli R, Besteiro JM, Ishida LC, Gimenez RP, et al. Complications after polymethylmethacrylate injections: report of 32 cases. *Plast Reconstr Surg* 2008;121(05):1811–1820. Doi: 10.1097/PRS.0b013e31816b1385
- 34 Limongi RM, Tao J, Borba A, Pereira F, Pimentel AR, Akaishi P, Cruz AAVe. Complications and Management of Polymethylmethacrylate (PMMA) Injections to the Midface. *Aesthet Surg J* 2016;36(02):132–135. Doi: 10.1093/asj/sjv195
- 35 Silva MT, Curi AL. Blindness and total ophthalmoplegia after aesthetic polymethylmethacrylate injection: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(3B):873–874. Doi: 10.1590/s0004-282X2004000500025
- 36 Carle MV, Roe R, Novack R, Boyer DS. Cosmetic facial fillers and severe vision loss. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(05):637–639. Doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.498
- 37 Lee W, Koh IS, Oh W, Yang EJ. Ocular complications of soft tissue filler injections: A review of literature. *J Cosmet Dermatol* 2020;19(04):772–781. Doi: 10.1111/jocd.13213
- 38 Castro ACB, Collares MVM, Portinho CP, Dias PC, Pinto RA. Necrose facial extensa após infiltração com polimetilmetacrilato. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007;73(06):850. Doi: 10.1590/S0034-72992007000600019
- 39 Carpaneda EdM, Carpaneda CA. Adverse results with PMMA fillers. *Aesthetic Plast Surg* 2012;36(04):955–963. Doi: 10.1007/s00266-012-9871-8
- 40 Paulucci BP. PMMA Safety for Facial Filling: Review of Rates of Granuloma Occurrence and Treatment Methods. *Aesthetic Plast Surg* 2020;44(01):148–159. Doi: 10.1007/s00266-019-01522-2
- 41 Souza RNd, Mendonça SdG, Alencar EC, França ALda, Araújo EGd, Leite LAdS. Complicação tardia de preenchimento cutâneo após facelift: relato de caso. *Rev Bras Cir Plást* 2016;31(02):269–272. Doi: 10.5935/2177-1235.2016RBCP0043
- 42 Liu MH, Beynet DP, Gharavi NM. Overview of Deep Dermal Fillers. *Facial Plast Surg* 2019;35(03):224–229. Doi: 10.1055/s-0039-1688843
- 43 Tachamo N, Donato A, Timilsina B, Nazir S, Lohani S, Dhital R, Basnet S, et al. Hypercalcemia associated with cosmetic injections: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2018;178(04):425–430. Doi: 10.1530/EJE-17-0938
- 44 Woodward J, Khan T, Martin J. Facial Filler Complications. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2015;23(04):447–458. Doi: 10.1016/j.fsc.2015.07.006
- 45 Goldman A, Wollina U. Polymethylmethacrylate-induced nodules of the lips: Clinical presentation and management by intralesional neodymium:YAG laser therapy. *Dermatol Ther* 2019;32(01):e12755. Doi: 10.1111/dth.12755
- 46 Rosa SC, Macedo JLS. Reações Adversas a Substâncias de Preenchimento Subcutâneo. *Rev Bras Cir Plást* 2005;20(04):248–252. Available from: <https://rbcp.org.br/Content/imagebank/pdf/20-04-11.pdf>