

CARTAS - CASO CLÍNICO

Reação granulomatosa por preenchimento tratada com adalimumabe: relato de caso e revisão de literatura^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Preenchimentos dérmicos (PD) são um dos procedimentos mais comuns realizados por dermatologistas, e seu uso continua a crescer a cada ano.¹ Os materiais utilizados como PD incluem ácido hialurônico, hidroxiapatita de cálcio, ácido poli-L-láctico, silicone e polimetilmetacrilato (PMMA).²

Não há consenso sobre a definição de reações adversas precoces e tardias em relação ao tempo. Eventos adversos leves associados ao PD, conforme classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), incluem edema, hematomas e eritema no local da injeção.³ Esses efeitos são geralmente autolimitados e não requerem intervenção médica significativa. Em contraste, eventos adversos moderados, como infecções micobacterianas e reações inflamatórias granulomatosas, frequentemente requerem tratamento médico.³

Alguns preenchimentos têm abordagens específicas para o tratamento de granulomas, embora as evidências de sua eficácia variem dependendo do tipo de preenchimento utilizado.⁴ A extração cirúrgica raramente é utilizada, não apenas pela possibilidade de migração do preenchimento, mas também pelas limitações anatômicas significativas. Os preenchedores estão frequentemente presentes no sistema musculoponeurótico ou próximos a estruturas críticas, como vasos, nervos ou glândulas, o que pode inviabilizar a excisão.⁵ Em casos graves ou recalcitrantes, inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), como etanercepte e adalimumabe – normalmente reservados para complicações

graves e resistentes ao tratamento – têm sido empregados com sucesso.⁶⁻⁹

O presente relato descreve o caso de paciente com reação granulomatosa tardia grave ao preenchedor, com resposta ao adalimumabe; uma revisão dos inibidores do TNF- α utilizados nessas complicações foi realizada.

Paciente do sexo feminino, de 58 anos, compareceu à clínica dermatológica com histórico de oito anos de edema facial recorrente. Os sintomas começaram após a paciente receber injeções de preenchimento cosmético na face, com material desconhecido, por um clínico geral. No exame inicial, a paciente apresentou edema facial doloroso, eritema e presença de nódulos subcutâneos inflamatórios na região bucinadora e nos lábios (fig. 1). Ela havia recebido tratamento com metotrexato e hidroxicloroquina por dois anos, colchicina por um ano e antibióticos, incluindo doxiciclina e minociclina, por seis meses, sem melhora. A paciente vinha empregando dexametasona intramuscular a cada duas semanas por mais de cinco anos com controle irregular. Biopsias de pele mostraram infiltrado inflamatório crônico composto por histiócitos e linfócitos. Microvacúolos translúcidos abundantes de material semelhante ao silicone foram encontrados dentro dos histiócitos. A histopatologia foi consistente com granuloma de corpo estranho (fig. 2). As colorações de Ziehl-Neelsen, Gram e PAS foram negativas. Os histiócitos eram CD68+ e S-100–. Culturas de biópsia de pele para bactérias, micobactérias e fungos foram realizadas duas vezes. Todas as culturas foram negativas. A PCR em biópsias de pele foi realizada para a detecção de *Mycobacterium tuberculosis* e micobactérias atípicas, que também foram negativas. No Brasil, o teste molecular rápido (TMR) está disponível apenas para *M. tuberculosis* (TMR-TB), que utiliza a reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real para amplificar os ácidos nucleicos bacterianos. Não há TRM para micobactérias atípicas, e a detecção de micobactérias atípicas depende de testes de PCR realizados em culturas microbiológicas. Foi realizada tomografia computadorizada, que revelou edema facial direito, inflamação e presença de corpos estranhos de partes moles incrustados no tecido subcutâneo. Não foram identificadas anormalidades nos ossos, cavidade oral, mucosa faríngea ou músculos faciais. Adalimumabe subcutâneo 40 mg a cada duas semanas foi prescrito após uma dose de ataque de 80 mg. Após seis semanas, a paciente relatou melhora completa dos sintomas, com regressão completa dos nódulos subcutâneos e da inflamação. No seguimento de 12 meses, ela continuou recebendo adalimumabe a cada duas semanas, com con-

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501214>

☆ Como citar este artigo: Gámez-Siller P, Moreno-Davila H, Oscherwitz M, Franco-Márquez R, Galarza-Delgado DA, Cardenas-de la Garza JA. Granulomatous filler reaction treated with adalimumab: a case report and literature review. An Bras Dermatol. 2025;100:501214.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Reumatologia, Univer-sity Hospital "Dr José Eleuterio González," Autonomous University of Nuevo León, Monterrey, México.



Figura 1 Reação adversa ao preenchimento dérmico. (A e B) Edema facial, eritema e nódulos subcutâneos na região bucinadora, lábios e pálpebras. (C) Paciente no seguimento de um ano após o início do tratamento com adalimumabe.

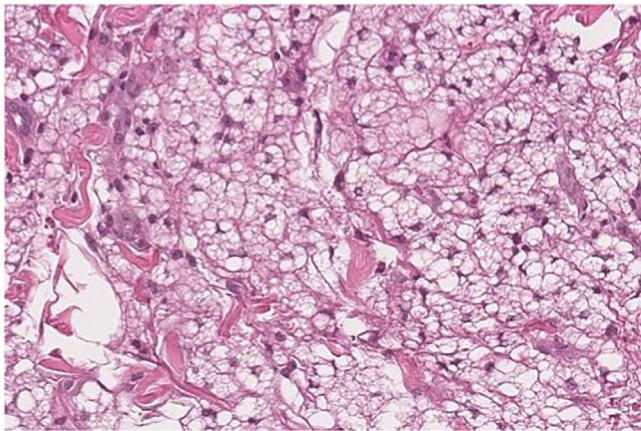


Figura 2 Inflamação granulomatosa com linfócitos e histiócitos espumosos com vacúolos abundantes (Histopatologia com coloração de Hematoxilina & eosina; aumento de 40 ×).

trole completo da doença. No seguimento de 18 meses, foi realizada ultrassonografia para avaliar o material de PD. A ultrassonografia revelou nos lábios e no tecido subcutâneo

das regiões malar e periorbital o sinal de “tempestade de neve”, compatível com preenchimento de silicone (fig. 3).

A segurança em longo prazo do adalimumabe foi bem estabelecida em outras condições. É necessário monitoramento anual com testes para tuberculose, hepatite B e C. Planeja-se continuar o tratamento por pelo menos dois anos e, dependendo da resposta clínica, ajustar a dosagem a cada três semanas.

Foi realizada revisão da literatura sobre o uso de inibidores de TNF- α e reações adversas a PD em 20 de dezembro de 2024, através do PubMed, com a seguinte estratégia de busca: (adalimumabe OU etanercepte OU “inibidores de TNF alfa” OU “inibidores de TNF”) E (silicone OU “ácido hialurônico” OU granuloma OU preenchimento dérmico OU cosmético).

Dos 336 registros recuperados, foram identificados seis casos que apresentaram reação adversa por PD e foram tratados com inibidor de TNF- α (tabela 1). O texto completo de um dos casos não pôde ser recuperado dos registros eletrônicos, e cinco casos foram incluídos nesta análise. As idades dos pacientes variaram de 36 a 78 anos.⁶⁻⁹ Em relação à composição do PD, todos os casos relataram uso de preenchimentos de silicone.⁶⁻⁹ Três pacientes recebe-

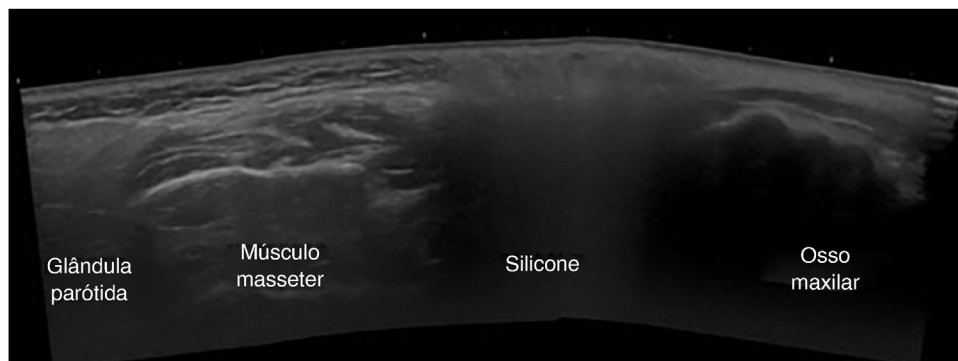


Figura 3 Imagem ultrassonográfica panorâmica transversal da região bucinadora direita com o sinal característico de “tempestade de neve” entre o músculo masseter e o osso maxilar.

Tabela 1 Artigos incluídos na revisão de literatura sobre inibidores anti-TNF alfa e reações adversas a preenchimentos dérmicos

Autor	Ano	Idade	Sexo	Terapia anti-TNF utilizada	Posologia	Material usado	Área injetada	Tempo de resposta após o tratamento	Tempo para desenvolver lesões	Reação adversa	Falha do tratamento	Tempo de seguimento e resultados
Pasternack et al. ⁹	2005	47	Feminino	Etanercepte	25 mg via subcutânea, duas vezes por semana	Silicone	Panturrilhas e nádegas	1 mês	10 anos	Eritema, edema, endurecimento e sensibilidade nas pernas e tornozelos anteriores, nas panturrilhas e nádegas	-Piperacilina e tazobactam -Trimetoprima e sulfametoxazol. -Amicacina e imipenem -Linezolida -Minociclina	2 meses e regressão das lesões
Pasternack et al. ⁹	2005	37	Feminino	Etanercepte	25 mg via subcutânea, duas vezes por semana	Silicone	Nádegas	1 mês	5 meses	Eritema e edema da parte posterior da perna esquerda e nódulos subcutâneos dolorosos com endurecimento sobrejacente nas nádegas	-AINEs -Hidrocodona -Minociclina	2 meses e remissão completa
Guhan et al. ⁸	2021	36	Feminino	Adalimumabe	40 mg a cada 2 semanas após dose de ataque de 80 mg	Silicone	Nádegas	2 meses	3 anos	Placas violáceas a rosadas, ligeiramente endurecidas, nas nádegas bilaterais	-Cefalexina -Dipropionato de betametasona 0,05% - Hidroxicloroquina -Minociclina	2 meses e remissão completa

Tabela 1 (Continuação)

Autor	Ano	Idade	Sexo	Terapia anti-TNF utilizada	Posologia	Material usado	Área injetada	Tempo de resposta após o tratamento	Tempo para desenvolver lesões	Reação adversa	Falha do tratamento	Tempo de seguimento e resultados
Silverberg et al. ⁶	2022	78	Feminino	Adalimumabe	40 mg a cada duas semanas	Silicone	Região bucinadora e glabella	Não mencionado	18 anos	Placas eritematosas e dolorosas na região bucinadora e na testa	-Prednisona -Acetonido de triancinolona -Doxiciclina -Ciclosporina -Micofenolato de mofetil	14 meses e remissão completa
de la Torre Gomar et al. ⁷	2023	63	Feminino	Adalimumabe	40 mg a cada duas semanas após dose de ataque de 80 mg	Silicone	Lábios	1 mês	20 anos	Angioedema facial e nódulos eritematosos subcutâneos localizados na testa e na região bucinadora	-Prednisona -Alopurinol -Acetonido de triancinolona -Loratadina - Hidroxicloroquina -Dapsona	26 meses e remissão completa
Presente relato	2024	58	Feminino	Adalimumabe	40 mg a cada duas semanas após dose de ataque de 80 mg	Desconhecido	Região bucinadora e lábios	2 semanas	8 anos	Edema facial doloroso, eritema e presença de nódulos subcutâneos inflamatórios na região bucinadora e lábios	-Metotrexato -Colchicina - Hidroxicloroquina -Doxiciclina -Minociclina	12 meses e remissão completa

ram injeções nas panturrilhas e nádegas, e dois pacientes receberam injeções na região facial.⁶⁻⁹ Três pacientes foram tratados com adalimumabe 40 mg por via subcutânea a cada duas semanas, e dois pacientes com etanercepte 25 mg por via subcutânea duas vezes por semana.⁶⁻⁹ Na maioria dos casos, o tempo de melhora após o início do inibidor de TNF- α variou de um a dois meses, com regressão completa no seguimento subsequente.⁷⁻⁹

Pasternack et al.⁹ apresentaram dois pacientes com eritema, edema, dor e limitações funcionais após injeções de silicone nas panturrilhas e nádegas. Os tratamentos iniciais com antibióticos mostraram apenas melhora leve, mas a terapia com etanercepte produziu regressão significativa dos sintomas em duas semanas. Guhan et al.⁸ relataram duas mulheres com granulomas de silicone nas nádegas. O primeiro caso respondeu a antibióticos, enquanto o outro não apresentou melhora com antibióticos, hidroxycloquina ou esteroides tópicos. A segunda paciente apresentou remissão completa após 10 semanas de terapia com adalimumabe. Silverberg et al.⁶ apresentaram um caso de injeções de silicone na região bucinadora e glabella, que levaram a placas endurecidas bilaterais nas nádegas. A paciente respondeu inicialmente à prednisona, mas apresentou exacerbação durante a redução gradual. Os tratamentos com triancinolona, doxiciclina, ciclosporina e micofenolato mofetil foram ineficazes, mas a administração de adalimumabe foi eficaz na resolução e regressão das lesões após 14 meses. De la Torre Gomar et al.⁷ descreveram um paciente com angioedema facial e nódulos eritematosos subcutâneos que não apresentou melhora após tratamento com prednisona, alopurinol, triancinolona, loratadina e hidroxycloquina. A terapia com adalimumabe levou à resposta em um mês.

Os mecanismos imunológicos subjacentes às reações granulomatosas a PD não são bem conhecidos. A resposta granulomatosa a biomateriais varia dependendo de sua permanência e propriedades específicas. Materiais permanentes e não biodegradáveis tipicamente induzem reação de corpo estranho mais persistente em virtude de sua resistência à degradação, levando à atividade sustentada de macrófagos. Em contraste, materiais biodegradáveis são gradualmente reabsorvidos e tendem a desencadear resposta inflamatória menos prolongada. Além disso, a frequência e a gravidade da formação de granulomas são influenciadas por fatores como morfologia da superfície e fragmentação do material, com biomateriais irregulares ou particulados provocando reações inflamatórias mais intensas.¹⁰

A incapacidade de fagocitar grandes partículas estranhas pode resultar em inflamação crônica e formação de granulomas. Esses granulomas são compostos por macrófagos e linfócitos que secretam citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α , interferon-gama e interleucina-12. Além disso, os preenchedores podem atuar como adjuvantes, amplificando a resposta imune inata e desencadeando a liberação de citocinas inflamatórias Th1. Preenchimentos permanentes, como silicone líquido e polimetilmetacrilato, são altamente suscetíveis a inflamação crônica, infecções, formação de abscessos e migração, mesmo anos após a injeção. Em contraste, preenchedores não permanentes, como o ácido hialurônico, são geralmente mais seguros, mas ainda podem causar reações granulomatosas. É crucial descartar infecções subjacentes por bactérias, micobactérias

ou fungos em todos os casos de reação crônica a preenchedores dérmicos.¹¹ Quando a substância é desconhecida, é essencial determinar se ela foi manipulada e identificar o profissional responsável pelo procedimento.

Os inibidores de TNF- α atuam bloqueando o TNF circulante ligado às células. Por meio desse mecanismo, exercem ação inibitória sobre macrófagos e podem auxiliar no controle da formação de granulomas.¹¹ Após a paciente não responder a múltiplos tratamentos (esteróide, metotrexato, hidroxycloquina, colchicina e antibióticos), o uso de um inibidor de TNF- α foi empregado como alternativa, tendo sido relatado como eficaz em alguns relatos de caso.⁶⁻⁹ Raramente, esses medicamentos podem apresentar formação paradoxal de granulomas, o que deve ser considerado pelos médicos. Reações granulomatosas decorrentes de preenchimentos não permanentes, como o ácido hialurônico, podem se resolver espontaneamente ou ser tratadas com outras opções, incluindo hialuronidase ou, em casos selecionados, cirurgia. O efeito dos inibidores de TNF- α em preenchimentos não permanentes não é bem conhecido; são necessárias mais pesquisas para determinar a melhor estratégia de tratamento.

Como limitação, a revisão da literatura compreende cinco relatos de caso, os quais são insuficientes para tirar conclusões definitivas sobre a eficácia geral dos inibidores de TNF- α no tratamento de reações granulomatosas a PD. Mais pesquisas são necessárias para determinar a segurança e a eficácia a longo prazo dos inibidores de TNF- α nesses casos.

Relatamos o caso de uma paciente com seguimento de um ano e remissão de reação inflamatória granulomatosa decorrente de PD, tratada com sucesso com adalimumabe. O tratamento dessas lesões pode ser desafiador, e os médicos devem considerar os inibidores de TNF- α como possível tratamento para casos recalcitrantes.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Pablo Gámez-Siller: Obtenção de dados, revisão bibliográfica e elaboração e redação do manuscrito.

Héctor Moreno-Dávila: Concepção do estudo e revisão crítica do manuscrito.

Max Oscherwitz: Análise estatística e interpretação dos dados.

Rodolfo Franco-Márquez: Análise histopatológica e preparação das figuras.

Dionicio Ángel Galarza-Delgado: Supervisão e aprovação final do manuscrito.

Jesús Alberto Cárdenas-de la Garza: Concepção do estudo, autor para correspondência e revisão do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Ricardo David Martínez López por sua valiosa colaboração na realização e interpretação do ultrassom.

Editor

Ana Maria Roselino

Referências

1. Pérez-Ruiz C, Barabash-Neila R, Zulueta-Dorado T, Conejo-Mir Sánchez J. Adverse granulomatous reaction to silicone filler treated with methotrexate. *Dermatol Surg.* 2019;45:489–92.
2. Vidič M, Bartenjev I. An adverse reaction after hyaluronic acid filler application: a case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018;27:165–7.
3. Di Santis EP, Hirata SH, Di Santis GM, Yarak S. Adverse effects of the aesthetic use of botulinum toxin and dermal fillers on the face: a narrative review. *An Bras Dermatol.* 2024;100:87–103.
4. Artzi O, Cohen JL, Dover JS, Suwanchinda A, Pavicic T, Landau M, et al. Delayed inflammatory reactions to hyaluronic acid fillers: a literature review and proposed treatment algorithm. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2020;13:371–8.
5. Kim H, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Delayed onset filler complication: two case reports and literature review. *Dermatol Ther.* 2017;30:e12513.
6. Silverberg OM, Cyrenne BM, Croitoru D, Sandre MK, Pon K. A case of recalcitrant silicone granuloma treated with adalimumab: a case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2022;10:2050313X221093444.
7. de la Torre Gomar FJ, Gimeno Castillo J, Rosés Gibert P, Iglesias Martínez E, Martínez González MI. Silicone-induced granulomas successfully treated with adalimumab. *J Dermatolog Treat.* 2023;34:2174786.
8. Guhan SM, O'Connor DM, Gunasekera NS, Avram AS, Hoang MP, LaChance AH. Granuloma formation secondary to surreptitiously placed silicone. *Dermatol Surg.* 2021;47:849–51.
9. Pasternack FR, Fox LP, Engler DE. Silicone granulomas treated with etanercept. *Arch Dermatol.* 2005;141:13–5.
10. Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthet Plast Surg.* 2020;44:1348–60.
11. Bachour Y, Kadouch JA, Niessen FB. The aetiopathogenesis of late inflammatory reactions (LIRs) after soft tissue filler use: a systematic review of the literature. *Aesthetic Plast Surg.* 2021;45:1748–59.

Pablo Gamez-Siller ^a, Hector Moreno-Davila ^a,
Max Oscherwitz ^b, Rodolfo Franco-Marquez ^c,
Dionicio Angel Galarza-Delgado ^a
e Jesus Alberto Cardenas-de la Garza ^{a,*}

^a *Departamento de Reumatología, University Hospital "Dr José Eleuterio González", Autonomous University of Nuevo León, Monterrey, México*

^b *Programa de Mestrado em Administração de Empresas, Heersink School of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, Estados Unidos*

^c *Departamento de Patología, University Hospital "Dr. José Eleuterio González", Autonomous University of Nuevo León, Monterrey, México*

* Autor para correspondência.

E-mail: cardenasdelagarza@gmail.com

(J.A. Cardenas-de la Garza).

Recebido em 22 de janeiro de 2025; aceito em 27 de maio de 2025