

## Avanços na avaliação e tratamento de granulomas de corpo estranho causados por ácido hialurônico: uma revisão sistemática

*Advances in evaluation and management of hyaluronic acid-induced foreign body granulomas: a systematic review*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2025170457>

### RESUMO

Foi realizada uma revisão sistemática seguindo os critérios da declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) de casos de granuloma de corpo estranho (GCE) causados por ácido hialurônico (AH). Foram incluídos 27 pacientes de GCE causado por preenchimento com AH encontrados na literatura. Estima-se que a incidência de GCE causado por AH seja de 0,02%-0,6%. Vários fatores estão envolvidos, incluindo agentes de reticulação e impurezas. Nódulos assintomáticos são a apresentação clínica mais frequente, mas outras lesões podem ser observadas. Embora o estudo histopatológico seja o padrão-ouro para diagnóstico, a ultrassonografia é uma ferramenta promissora. As opções de tratamento incluem conduta expectante, hialuronidase, corticoides, 5-fluorouracil e cirurgia.

**Palavras-chave:** Ácido Hialurônico; Preenchedores Dérmicos; Granuloma de Corpo Estranho.

### ABSTRACT

We conducted a systematic review following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) of cases of foreign body granuloma (FBG) induced by hyaluronic acid (HA). A total of 27 patients with HA filler-induced FBG reported in literature were included. The estimated incidence of HA-induced FBG is 0.02%-0.6%. Several factors are involved, including cross-linking agents and impurities. The most frequent clinical presentation is asymptomatic nodules, although other lesions may occur. Histopathological examination is the gold standard for diagnosis, but ultrasound is a promising tool. Treatment options include expectant management, hyaluronidase, corticosteroids, 5-fluorouracil, and surgery.

**Keywords:** Hyaluronic Acid; Dermal Fillers; Granuloma, Foreign-Body.

## Artigo de Revisão

### Autores:

Lina María Osorio Cock<sup>1</sup>  
Jaime Alberto Rengifo Palacios<sup>1</sup>  
María Paulina Uribe Posada<sup>1</sup>  
María Alejandra Sarabia de Capozzi<sup>2</sup>  
María Aida Angulo Morillo<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Universidad Pontificia Bolivariana (UPB), Departamento de Dermatología, Medellín, Antioquia, Colômbia
- <sup>2</sup> Sociedad Venezolana de Dermatología, Sociedad Venezolana de Dermatología, Valencia, Carabobo, Venezuela
- <sup>3</sup> Hospital Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño, Departamento de Patología, Valencia, Carabobo, Venezuela

### Correspondência:

Lina María Osorio Cock  
E-mail: [lina.osorio.co@gmail.com](mailto:lina.osorio.co@gmail.com) / [lina.osorioc@upb.edu.co](mailto:lina.osorioc@upb.edu.co)

**Fonte de financiamento:** Nenhuma.

**Conflito de interesse:** Nenhum.

**Data de submissão:** 27/03/2025.

**Decisão final:** 02/07/2025.

### Como citar este artigo:

Osorio Cock LM, Rengifo Palacios JA, Uribe Posada MP, Sarabia de Capozzi MA, Angulo Morillo MA. Avanços na avaliação e tratamento de granulomas de corpo estranho causados por ácido hialurônico: uma revisão sistemática Surg Cosmet Dermatol. 2025;17:e20250457.



## INTRODUÇÃO

A injeção de ácido hialurônico (AH) é o segundo procedimento estético não cirúrgico mais comum, com um aumento de 28,9% nos últimos 5 anos.<sup>1</sup> Embora minimamente invasiva, pode levar a complicações. Normalmente, as complicações se dividem em 3 grupos, com base no tempo de início: precoce (até 14 dias), tardia (14 dias a 1 ano) e atrasadas (mais de 1 ano).<sup>2</sup> Entre as complicações tardias e atrasadas, cabe ressaltar os granulomas de corpo estranho (GCE). O GCE é uma reação inflamatória histológica a um antígeno caracterizada pela agregação de macrófagos e células gigantes de corpo estranho.<sup>3</sup>

Sob circunstâncias normais, o AH se integra aos tecidos sem infiltrados inflamatórios ou alterações epidérmicas ou dérmicas.<sup>4</sup> Com poucos relatos e estudos disponíveis na literatura, o GCE causado por AH parece ser raro, com frequência estimada de 0,02% a 0,4% em revisões retrospectivas.<sup>5</sup> Contudo, as biópsias necessárias para a confirmação histológica raramente são realizadas devido a preocupações relativas aos desfechos cosméticos das complicações decorrentes de procedimentos estéticos. Logo, suspeita-se de subdiagnóstico e ainda não se sabe ao certo se os achados histológicos estão correlacionados com os diagnósticos clínicos e por imagem correntes.

O resultado é que há poucos estudos disponíveis e o tratamento empírico continua a ser a norma, com desfechos variáveis. O objetivo deste estudo é revisar relatos de caso e séries de casos na literatura para promover o melhor entendimento, explorar métodos diagnósticos alternativos e propor abordagens de tratamento mais precisas e eficazes.

## MÉTODO DE BUSCA DA LITERATURA

A presente revisão sistemática foi conduzida de acordo com a declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) em janeiro de 2025. Foi realizada uma busca em linguagem natural para identificar artigos potencialmente relevantes. Os termos de busca utilizados foram “hyaluronic acid” e “granuloma”, combinados com o operador booleano “AND”. O campo Title/Abstract foi aplicado nas bases de dados PubMed, Embase, Scopus e LILACS.

Os critérios de inclusão foram estudos primários, relatos de caso ou séries de caso que descrevessem GCE causado por preenchimento com AH. Os critérios de exclusão foram não atender aos critérios de inclusão (razão 1), ausência de confirmação histopatológica de GCE (razão 2), combinação com outros preenchedores (razão 2), aplicações geniturinárias (razão 3) e estudos em animais (razão 4). Não foi aplicada nenhuma restrição de idioma ou de tempo. Após a triagem, 17 foram incluídos (Figura 1). Os artigos foram revisados manualmente e os dados extraídos para formulários do Excel. Os estudos incluídos estão apresentados nos resultados.

## RESULTADOS

Identificamos 17 relatos de caso ou séries de caso de GCE causado por AH, totalizando 32 pacientes. Todos os pa-

cientes eram do sexo feminino, com exceção de 1 do sexo masculino. Um estudo focado em histologia relatou 5 casos de GCE causado por preenchimento com AH entre outros preenchedores dérmicos; contudo, uma vez que os dados clínicos foram apresentados apenas como médias e modas que incluíam outros preenchedores, o estudo não foi incluído na análise subsequente. Os casos estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos casos relatados. Ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) e ultrassonografia (US). A idade média dos pacientes foi de 44 anos (21–70) e o tempo até início médio foi de 35 meses (0,5–120). O Juvederm foi o produto informado com maior frequência, mas, na maioria dos casos, o produto utilizado era desconhecido ou não foi informado. No total, 4 casos descreveram fatores contextuais meses antes do início, incluindo limpeza dentária, blefaroplastia, vacina para COVID-19 e diagnóstico e tratamento de câncer de mama. Nódulos e massas, tanto inflamatórios quanto não inflamatórios, foram as apresentações clínicas mais comuns, mas placas inflamatórias, pápulas, lesões de aspecto cicatricial e bolhas que evoluíram para manifestações ulcerativas ou fibróticas também foram relatadas. As áreas afetadas com mais frequência foram a perioral (n = 8), as bochechas (n = 7), a periocular (n = 5) e o nariz (n = 2), entre outras. Os métodos de imagem incluíram RM, TC e US. A cirurgia foi o tratamento mais comum e, em geral, produziu desfechos favoráveis, embora corticoides, antibióticos e hialuronidase também tenham sido utilizados.

## DISCUSSÃO

### Epidemiologia

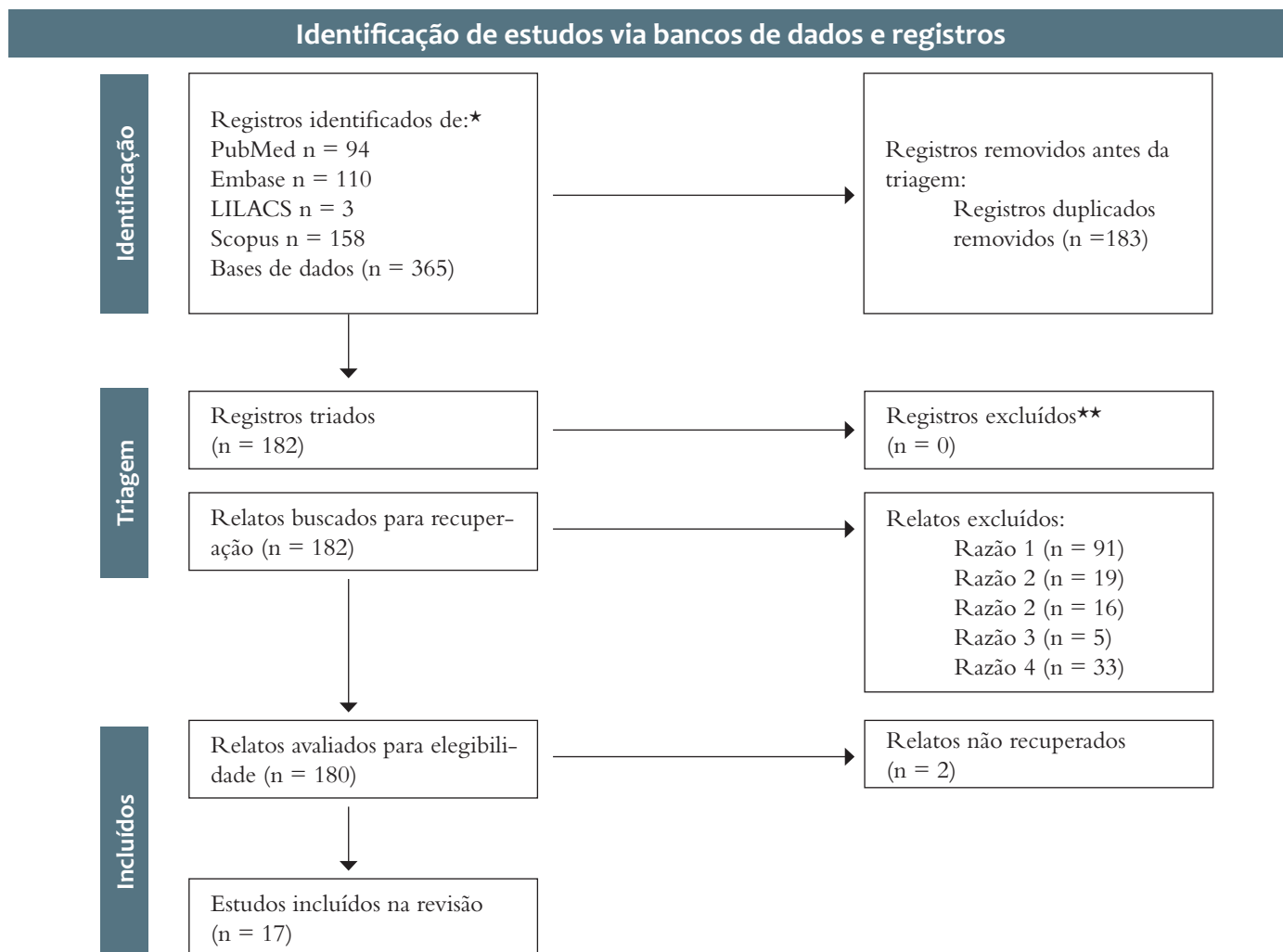
Aproximadamente 15 anos atrás, revisões retrospectivas estimavam a frequência de GCE causado por AH em 0,02%–0,4%.<sup>5</sup> Uma metanálise mais recente com 1.496 participantes submetidos a preenchimento labial com AH informou uma frequência de 0,6%.<sup>23</sup> Em contraste, uma análise retrospectiva de 492 pacientes submetidos a rinoplastia não cirúrgica com AH não observou casos de GCE.<sup>24</sup>

Essa variabilidade provavelmente se deve a múltiplos fatores, como será discutido posteriormente nas seções sobre patogênese e etiologia. Contudo, as discrepâncias na terminologia (isto é, nódulos de início tardio [NITs], nódulos inflamatórios, nódulos não inflamatórios, granulomas) e na metodologia diagnóstica também contribuíram, como discutido posteriormente.

Ao considerar os NITs, a base de dados Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) do US Food and Drug Administration (FDA), agência regulatória do governo dos Estados Unidos, mostrou que 71,8% das reações atrasadas eram nódulos (42,1% inflamatórios e 29,7% não inflamatórios), enquanto 6,7% eram granulomas, sem uma classificação distinta.<sup>25</sup> Outro estudo retrospectivo observou uma incidência geral de NITs de 0,33% em 2.139 pacientes submetidos a injeções de AH. Destes, 7 pacientes apresentaram NITs, mas apenas 1 biópsia foi realizada, confirmando GCE.<sup>6</sup>

**Tabela 1: *Resumo de casos clínicos de lesões cutâneas e suas abordagens terapêuticas***

| Referência | Sexo      | Idade | Produto           | Tempo até início (meses) | Gatilho              | Local                        | Apresentação Clínica                 | Exames de Imagem                                                                                                                | Tratamento                                                         | Desfechos    |
|------------|-----------|-------|-------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1(6)       | Feminino  | 70    | Juvederm          | 3                        | Limpeza dentária     | Maças do rosto e mento       | Nódulos                              | NÃO                                                                                                                             | Esteroides orais e intralesionais                                  | Persistência |
| 2(7)       | Feminino  | 52    | IMEIK             | 4                        | Blefaroplastia       | Glábela, pálpebras e pescoço | Eritema e edema                      | NÃO                                                                                                                             | Anti-histamínicos orais, esteroides tópicos e intramusculares      | Resolução    |
| 3(8)       | Feminino  | 40    | Juvederm          | 0,5                      | Vacina para COVID-19 | Sulco lacrimal               | Eritema e edema                      | NÃO                                                                                                                             | Hialuronidase, antibióticos, cirurgias e esteroides intralesionais | Resolução    |
| 4(9)       | Feminino  | 49    | NÃO               | 120                      | NÃO                  | Sulco lacrimal               | Nódulo                               | RM com contraste: espessamento de tecidos moles com realce                                                                      | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 5(9)       | Feminino  | 43    | NÃO               | 120                      | NÃO                  | Sulco lacrimal               | Nódulo                               | RM: massa de tecidos moles com realce difuso                                                                                    | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 6(10)      | Feminino  | 36    | NÃO               | 48                       | NÃO                  | Bochecha                     | Nódulo                               | US: ecogenicidade reduzida                                                                                                      | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 7(10)      | Feminino  | 48    | NÃO               | NÃO                      | NÃO                  | Lábio superior               | Nódulo                               | NÃO                                                                                                                             | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 8(10)      | Feminino  | 47    | NÃO               | 96                       | NÃO                  | Mento e têmporas             | Nódulo                               | NÃO                                                                                                                             | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 9(10)      | Feminino  | 26    | NÃO               | 12                       | NÃO                  | Bochechas                    | Nódulos                              | NÃO                                                                                                                             | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 10(10)     | Feminino  | 35    | NÃO               | 117                      | NÃO                  | Bochecha                     | Nódulos                              | NÃO                                                                                                                             | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 11(10)     | Feminino  | 33    | NÃO               | 12                       | NÃO                  | Mandíbula                    | Nódulo                               | US: abscesso linfonodal                                                                                                         | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 12(10)     | Feminino  | 37    | NÃO               | 60                       | NÃO                  | Lábio superior               | Nódulo                               | NÃO                                                                                                                             | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 13(10)     | Feminino  | 22    | NÃO               | 12                       | NÃO                  | Mento                        | Nódulo                               | NÃO                                                                                                                             | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 14(10)     | Feminino  | 50    | NÃO               | 24                       | NÃO                  | Bochecha                     | Nódulo                               | US: ecogenicidade reduzida                                                                                                      | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 15(10)     | Feminino  | 50    | NÃO               | 36                       | NÃO                  | Mento                        | Nódulo                               | NÃO                                                                                                                             | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 16(11)     | Feminino  | 45    | NÃO               | 117                      | NÃO                  | Bochecha                     | Nódulo                               | NÃO                                                                                                                             | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 17(12)     | Feminino  | 49    | Juvima e Aliassin | 10                       | NÃO                  | Sulco lacrimal               | Nódulo                               | TC: espessamento de tecidos moles com realce                                                                                    | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 18(13)     | Feminino  | 48    | NÃO               | 2                        | NÃO                  | Lábio superior               | Nódulo                               | NÃO                                                                                                                             | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 19(14)     | Feminino  | 52    | NÃO               | 24                       | Câncer de mama       | Boca                         | Massa                                | TC: lesão fibrótica                                                                                                             | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 20(15)     | Feminino  | 50    | Restylane         | 0,5                      | NÃO                  | Bochechas                    | Bolhas que levaram a úlceras de pele | TC: osteíte                                                                                                                     | Cirurgia, corticoides, antibióticos                                | Persistência |
| 21(16)     | Feminino  | 70    | NÃO               | 72                       | NÃO                  | Braços                       | Nódulos                              | NÃO                                                                                                                             | Esteroides orais                                                   | Recidiva     |
| 22(17)     | Masculino | 31    | NÃO               | 6                        | NÃO                  | Nariz                        | Massa inchada                        | NÃO                                                                                                                             | Cirurgia                                                           | NÃO          |
| 23(18)     | Feminino  | 57    | Juvederm          | 2                        | NÃO                  | Pálpebra                     | Massa                                | NÃO                                                                                                                             | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 24(19)     | Feminino  | 61    | NÃO               | 12                       | NÃO                  | Boca                         | Nódulo                               | TC: lesão inflamatória com densidade igual à do músculo<br>US: lesão hipoeoica heterogênea com penetração em estrutura vascular | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 25(20)     | Feminino  | 21    | Restylane         | 10                       | NÃO                  | Nariz                        | Nódulo                               | NÃO                                                                                                                             | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 26(21)     | Feminino  | 54    | Perlane           | 12                       |                      | Lábios superiores            | Nódulos                              | NÃO                                                                                                                             | Cirurgia                                                           | Resolução    |
| 27(22)     | Feminino  | 36    | NÃO               | 33                       |                      | Lábio superior               | Tecido de aspecto cicatricial        | NÃO                                                                                                                             | Cirurgia                                                           | NÃO          |



**FIGURA 1.** Fluxograma do processo de seleção de estudos da declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

Esses achados sugerem que o GCE causado por AH pode ser subdiagnosticado, pois biópsias raramente são realizadas devido a preocupações com desfechos cosméticos desfavoráveis após procedimentos estéticos.<sup>26</sup>

### Patogênese

Embora acredite-se que o AH geralmente se integre aos tecidos sem inflamação,<sup>4</sup> alguns estudos sugerem a presença de uma reação inflamatória leve que passa despercebida, caracterizada por uma população discreta de macrófagos com citoplasma vacuolizado e raras pequenas células gigantes, o que reflete a reabsorção normal.<sup>27</sup> Em comparação, os GCEs, caracterizados pela agregação de macrófagos e células gigantes de corpo estranho, são formados em 4 fases<sup>3</sup>:

**Reconhecimento e inflamação:** A implantação de material estranho é seguida por uma resposta imune inata que envol-

ve leucócitos polimorfonucleares (principalmente neutrófilos) junto com ativação do complemento e liberação de citocinas.

**Adesão de macrófagos:** A evolução da inflamação direciona monócitos, por meio da sinalização de citocinas, a migrarem para os tecidos e se diferenciarem em macrófagos.

**Fusão de macrófagos:** A agregação e fusão de macrófagos, mediada por interleucina-4 e interleucina-13, provavelmente ocorre em resposta ao tamanho da partícula, o que leva à formação de células gigantes de corpo estranho.

**Crosstalk entre macrófagos e células gigantes de corpo estranho:** Ambos os tipos de célula secretam citocinas que recrutam e ativam fibroblastos, levando à formação de uma cápsula fibrosa ao redor do material estranho.

Os GCEs causados por AH são considerados uma reação anormal ou exagerada a estímulos exógenos, muitas vezes descritos como uma alergia ou hipersensibilidade. Embora o papel

central dos macrófagos seja conhecido, uma reação de hipersensibilidade tipo IVa é inferida.<sup>28</sup> Contudo, essa reação é uma resposta mediada por células T e a extensão da participação do sistema imune adaptativo ainda é controversa. Foram identificadas células T em relatos de caso de GCE causado por AH e há a hipótese de que elas perpetuam a ativação contínua de macrófagos ao redor do granuloma.<sup>9,12,15,20,22,29</sup> Em contraste, uma série de 18 biópsias de pacientes com eventos adversos inflamatórios de início tardio a diversos preenchedores, incluindo AH, não observou células imunes positivas para CD3, correspondentes a populações de células T.<sup>30</sup>

Além disso, alguns autores não informaram efeitos adversos após reexposição a AH, o que leva à hipótese de que o GCE causado por AH pode não representar uma reação de hipersensibilidade tipo IVa.<sup>5,6</sup> Ainda assim, os testes diagnósticos para reações de hipersensibilidade tipo IV têm sensibilidade e especificidade limitadas.<sup>31</sup> O teste de contato é considerado o padrão-ouro no diagnóstico da hipersensibilidade tipo IV,<sup>32</sup> mas sua sensibilidade e especificidade para erupções medicamentosas de hipersensibilidade atrasada são de 32% e 92%, respectivamente,<sup>33</sup> o que indica um alto índice de falsos negativos. Outro fator considerado com menos frequência é o possível papel do AH como adjuvante em respostas imunes.<sup>34</sup>

### Etiologia

O AH é um glicosaminoglicano naturalmente presente no corpo humano e, portanto, em circunstâncias normais não deve ser reconhecido como estranho pelo sistema imunológico. Ainda assim, o AH funciona como um componente da matriz extracelular e serve como substrato adesivo para a migração celular, o que pode fortalecer as respostas imunes.<sup>34</sup> Foram propostos diversos mecanismos como possíveis gatilhos antigênicos do GCE causado por AH<sup>10,35,36</sup>.

**Cross-linker:** Agentes como 1,4-butanodiol diglicidil éter (BDDE), metacrilamida, hidrazida, carbodiamida, divinil sulfona e polietilenoglicol diglicidil éter são usados para atrasar a degradação de AH por hialuronidases endógenas. Esse efeito é obtido por meio da ligação covalente entre moléculas de AH, o que reduz a exposição enzimática. Atualmente, o BDDE é o cross-linker mais usado devido à sua estabilidade, biodegradabilidade e longo histórico de segurança. O BDDE residual não reagido em níveis < 2 ppm é considerado seguro, mas os subprodutos nem sempre são avaliados de forma adequada.<sup>37</sup>

**Impurezas:** Durante a produção, o AH pode entrar em contato com moléculas indesejadas. Traços de aço inoxidável, alumínio, silício, hidróxido de sódio e endotoxinas estreptocócicas foram identificados. Os limites estabelecidos para material particulado em seringas pré-preenchidas são 6.000 e 600 por recipiente para partículas ≥ 10 µm e ≥ 25 µm, respectivamente.<sup>35,38</sup>

**Infecção:** Reações de início tardio, incluindo GCE, foram relatadas após infecções, provavelmente devido à inoculação em preenchedores dérmicos implantados anteriormente e respostas inflamatórias subsequentes.<sup>39</sup> Vários autores associam a formação de granulomas com o desenvolvimento de biofilmes.<sup>13</sup>

Os biofilmes sobre superfícies de AH podem permitir infecções persistentes com resposta imune mínima do hospedeiro.<sup>10</sup>

**Sistema imune:** O GCE é um achado frequente após desafios imunológicos como vacinação, infecções e procedimentos dentários. Casos de hipersensibilidade atrasada a AH após doenças semelhantes à gripe foram descritos.<sup>31</sup> Em um estudo de 2.139 pacientes tratados com AH, 7 desenvolveram NITs, 6 dos quais foram submetidos a procedimentos dentários 1-168 dias antes da formação dos nódulos. Também foi observado um padrão sazonal, com a maioria dos casos (71%) ocorridos entre setembro e dezembro.<sup>6</sup> Outro estudo de 3.255 pacientes que receberam 8.067 seringas de preenchimento informaram maiores índices de granuloma no período pós-COVID-19 (0,3% vs 0,0%,  $P = 0,009$ ).<sup>40</sup> Ambas a infecção por COVID-19 e a vacinação foram implicadas, pois a reexposição parece provocar respostas mais rápidas.<sup>41,42</sup> A proteína spike do SARS-CoV-2, que se liga aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), favorece uma cascata inflamatória local do tipo Th1, o que promove reações mediadas por células T CD8+ a granulomas incipientes.<sup>43</sup> Um estado imunológico elevado pode permitir o reconhecimento de antígenos não detectados anteriormente, o que provoca a inflamação granulomatosa.<sup>35</sup>

**Peso molecular do AH:** Sabe-se que o AH de baixo peso molecular (< 1.000 kDa) é pró-inflamatório, enquanto o AH de alto peso molecular geralmente é considerado anti-inflamatório.<sup>44</sup> A tecnologia Vycross foi associada a maiores índices de NITs,<sup>6,25</sup> embora isso continue a ser controverso, pois a degradação do AH inerentemente liberaria fragmentos de baixo peso molecular.<sup>35</sup>

**Volume e técnica de injeção:** Em um estudo de 4.500 pacientes, aqueles que desenvolveram NITs haviam recebido um volume de injeção acumulado maior (5,0 mL) em comparação com aqueles sem nódulos (volume acumulado 0,5-1,5 mL menor), o que sugere que o volume é um fator de risco.<sup>45</sup> Outros estudos, contudo, não replicaram esse achado.<sup>6</sup> O consenso dos especialistas sugere ainda assim que volumes de bolus maiores podem aumentar o risco de GCE e outras complicações.<sup>46</sup> Injeções repetidas utilizando a técnica de gotículas e a profundidade incorreta de aplicação também têm sido implicadas,<sup>36</sup> o que está de acordo com a maior vigilância imune nos tecidos dérmicos em comparação com a gordura subcutânea e planos mais profundos.

### Manifestações clínicas

Relatos documentam o GCE causado por AH desde poucas semanas após a injeção até 10 anos após o procedimento. Essa variabilidade questiona o valor clínico de categorizar as complicações relacionadas a AH em apresentações precoces, tardias ou atrasadas.<sup>2</sup> O histórico do paciente muitas vezes não tem particularidades e os clínicos podem não estar cientes de procedimentos cosméticos anteriores.<sup>47</sup>

O GCE causado por AH parece ser mais comum em áreas periorificiais, semelhante aos NITs. As áreas afetadas com mais frequência são os lábios (41,1%), seguidos pelas dobras nasolabiais

(23,6%), linhas de marionete (22,1%), região perioral (19,3%) e sulcos lacrimais (12,1%).<sup>25</sup> Padrões semelhantes foram observados com outros preenchedores dérmicos.<sup>48</sup> Essas regiões podem ser mais suscetíveis a complicações devido a movimentos repetitivos e a pontos de origem e inserção fixos, que facilitam a deposição do preenchedor e aumentam o risco de formação de GCE.

Em uma revisão de 11 casos de GCE orofacial após injeção de AH, a apresentação mais comum foi de nódulos não inflamatórios,<sup>10</sup> o que é consistente com os achados neste relato. Contudo, manifestações atípicas também foram descritas, incluindo lesões maculopapulares,<sup>7</sup> pápulas, placas,<sup>49</sup> lesões de aspecto cicatricial<sup>22</sup> e bolhas que evoluem para alterações ulcerativas-fibróticas,<sup>15</sup> ocasionalmente associadas com sinais inflamatórios como eritema e/ou edema.<sup>50</sup> Por consequência, categorizar o GCE exclusivamente sob grupos clínicos mais amplos como “NITs”, “nódulos inflamatórios” ou “nódulos não inflamatórios”<sup>26</sup> é uma prática imprecisa e não diagnóstica.

### Patologia

Em uma revisão retrospectiva de 6 pacientes submetidos a biópsias para nódulos faciais que persistiram > 3 meses após injeção de AH, 4 casos foram classificados como nódulos “não granulomatosos” que continham apenas AH, enquanto 2 foram identificados como nódulos granulomatosos.<sup>51</sup> A reabsorção normal é caracterizada por populações discretas de macrófagos com citoplasma vacuolizado e pequenas células gigantes ocasionais.<sup>27</sup>

Em uma revisão histopatológica de 15 casos, reações granulomatosas de corpo estranho a preenchimento com AH foram caracterizadas predominantemente por vacúolos de material basofílico cercados por histiócitos em paliçada, com números variáveis de eosinófilos e células gigantes de corpo estranho.<sup>52</sup> Múltiplas colorações podem ser usadas para identificar depósitos de AH. Hematoxilina-eosina revela o AH como cinza a azul-claro, enquanto azul de alcian e ferro coloidal demonstram o AH como azul brilhante a azul esverdeado. Embora a segunda opção ofereça melhor visualização, seu uso não é obrigatório.<sup>53</sup> Morfológicamente, preenchedores de AH bifásicos em geral parecem granulares, filamentosos ou delgados, enquanto o AH monofásico costuma ser amorfo.<sup>10</sup>

### Avaliação

Os estudos de imagem podem apoiar a investigação diagnóstica do GCE causado por AH. Os achados US normalmente incluem lesões hipoeóicas com ecos particulados internos, hipoeogenicidade periférica, aumento da vascularização dentro e ao redor dos depósitos e maior ecogenicidade e espessura do tecido subcutâneo.<sup>54-56</sup> Por outro lado, alguns dos depósitos são descritos como áreas anecoicas com bordas claras e regulares.<sup>57</sup> A ressonância magnética e a tomografia computadorizada também foram usadas para avaliar complicações não vasculares do AH, uma das quais o GCE.<sup>56</sup> Ainda assim, o GCE continua a ser um diagnóstico principalmente histológico e nenhum estudo estabeleceu

a acurácia diagnóstica. Apesar disso, as técnicas de imagem representam ferramentas valiosas de avaliação complementar.

### Tratamento

As diretrizes atuais são limitadas pela dependência do diagnóstico clínico, que normalmente diferencia entre nódulos inflamatórios e não inflamatórios. Os granulomas em geral são agrupados com o segundo tipo,<sup>58</sup> embora, como observado, possam apresentar com aspectos clínicos diversos que são distintos daqueles que caracterizam os nódulos não inflamatórios. A ausência de um diagnóstico definitivo levou a uma abordagem de polifarmácia “de espingarda”, que traz consigo os riscos de efeitos adversos e desfechos subótimos.<sup>26</sup> A relutância em realizar biópsias em complicações estéticas devido a preocupações com a formação de cicatrizes limita ainda mais a confirmação histológica. Nesse contexto, a US emerge como uma ferramenta não invasiva que pode auxiliar uma avaliação mais precisa.

A conduta expectante pode ser apropriada para nódulos não inflamatórios,<sup>46</sup> pois alguns granulomas se resolvem espontaneamente dentro de um período de 2 anos.<sup>59</sup> Diversas abordagens terapêuticas foram descritas, incluindo hialuronidase, corticoides orais ou intralesionais, anti-histamínicos, anti-inflamatórios, antibióticos, 5-fluorouracil intralesional e cirurgia.<sup>36</sup> Em consonância com revisões anteriores, a maior parte dos GCEs causados por AH é manejada com sucesso por meio de excisão cirúrgica.<sup>60</sup> Contudo, isso pode refletir um viés de excisão em casos selecionados para análise histológica, o que sugere o subdiagnóstico entre pacientes não operados.

Da perspectiva da justificativa do tratamento, como os GCEs são compostos de depósitos de AH, infiltrados inflamatórios, fibrose e/ou formação de cápsula, recomenda-se o manejo com hialuronidase, corticoides intralesionais e 5-fluorouracil, preferencialmente guiado por US para garantir a injeção no local exato. A combinação de triancinolona intralesional com 5-fluorouracil parece reduzir o risco de atrofia cutânea associado ao uso de doses maiores de triancinolona.<sup>61</sup> Os corticoides orais também podem ser eficazes, mas geralmente são reservados devido a efeitos colaterais sistêmicos.

O uso de antibióticos deve ser limitado às suas propriedades anti-inflamatórias, pois agentes alternativos podem obter efeitos similares e persistem as preocupações com a resistência antimicrobiana global. Múltiplas sessões de hialuronidase combinada com triancinolona e 5-fluorouracil podem ser necessárias. Além de melhorar a precisão da injeção, a orientação por US também ajuda a determinar se a hialuronidase é indicada, dada a sua atividade contra depósitos extracelulares de AH, mas efeito limitado sobre infiltrados inflamatórios, fibrose ou cápsula. A excisão cirúrgica deve ser considerada o último recurso.<sup>62</sup>

### Limitações

Como observado, o GCE causado por AH é um diagnóstico principalmente histológico, com correlação limitada com a apresentação clínica e correlação incerta entre achados histoló-

gicos e estudos de imagem, embora as técnicas de imagem continuem a ser promissoras. A sobreposição da terminologia clínica, de imagem e histopatológica relativa a GCE causado por AH obscurece o diagnóstico e, por consequência, prejudica a pesquisa. Alguns estudos citados na discussão não foram incluídos nos resultados devido à ausência de confirmação histopatológica. Além disso, o número de estudos disponíveis é pequeno e a subnotificação é provável. Portanto, mais pesquisas são necessárias.

## CONCLUSÃO

Embora a prevalência exata de GCE causado por AH continue incerta, sem dúvida se trata de uma complicação em

potencial. É possível que a atual classificação de base cronológica das complicações mereça ser reavaliada. Até o momento, o GCE causado por AH continua a ser um diagnóstico histológico, o que destaca a necessidade de biópsias para garantir o diagnóstico exato e o tratamento adequado. O US é uma ferramenta de avaliação valiosa e um método diagnóstico promissor, mas estudos adicionais são necessários para estabelecer correlações entre exames de imagem e achados histológicos. Adaptar o tratamento à presença de depósitos de AH, infiltrados inflamatórios, fibrose e/ou formação de cápsula pode reduzir os efeitos adversos e otimizar os desfechos. Mais estudos também são necessários para definir estratégias terapêuticas eficazes. ●

## REFERÊNCIAS:

1. Triana L, Palacios Huatucó RM, Campilgio G, Liscano E. Trends in surgical and nonsurgical aesthetic procedures: a 14-year analysis of the International Society of Aesthetic Plastic Surgery—IASAPS. *Aesthetic Plast Surg.* 2024;48(20):4217–27.
2. Zaccaria G, Dotti A, Benanti E, Vigliarolo C, Vaienti L. A treatment algorithm for hyaluronic acid filler related complications of the face. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2024;91:207–17.
3. Lee JM, Kim YJ. Foreign body granulomas after the use of dermal fillers: pathophysiology, clinical appearance, histologic features, and treatment. *Arch Plast Surg.* 2015;42(2):232–9.
4. Tran C, Carraux P, Micheels P, Kaya G, Salomon D. In vivo bio-integration of three hyaluronic acid fillers in human skin: a histological study. *Dermatology.* 2014;228(1):47–54.
5. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M, Eisemann-Klein M, Zimmermann U, Duffy DM. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1. possible causes. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(6):1842–63.
6. Rivers JK. Incidence and treatment of delayed-onset nodules after VYC filler injections to 2139 patients at a single canadian clinic. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(6):2379–86.
7. Lai D, Liu H, Kong L, Cheng S. Delayed complication of botulinum toxin and hyaluronic acid filler injections: a case report. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(6):2374–8.
8. Denkova R, Georgieva I, Kantardjiev V. Immune system triggers as a factor for the formation of foreign body granuloma after hyaluronic acid fillers treatment: a case report and treatment protocol. *J Appl Cosmetol.* 2024;42(2).
9. Arici C, Tosuner Z. Infraorbital mass long after dermal filler injection: a report of two cases. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(4):1245–8.
10. Delayed foreign body granulomas in the orofacial region after hyaluronic acid injection. *Chin J Dent Res.* 2020;23(4):289–96.
11. Zhang FF, Xu ZX, Chen Y. Delayed foreign body granulomas in the orofacial region after hyaluronic acid injection. *Chin J Dent Res.* 2020;23(4):289–96.
12. Parulan MAA, Sundar G, Lum JH, Ramachandran U. A case report on dermal filler-related periorbital granuloma formation. *Orbit.* 2019;38(2):169–72.
13. Tamiolakis P, Piperi E, Christopoulos P, Sklavounou-Andrikopoulou A. Oral foreign body granuloma to soft tissue fillers. Report of two cases and review of the literature. *J Clin Exp Dent.* 2018;10(2):e177–84.
14. Kaczorowski M, Nelke K, Luczak K, Halon A. Filler migration and florid granulomatous reaction to hyaluronic acid mimicking a buccal tumor. *J Craniofac Surg.* 2020;31(1):e78–9.
15. Cecchi R, Spota A, Frati P, Muciaccia B. Migrating granulomatous chronic reaction from hyaluronic acid skin filler (restylane): review and histopathological study with histochemical stainings. *Dermatology.* 2014;228(1):14–7.
16. Tonin B, Colato C, Bruni M, Girolomoni G. Late granuloma formation secondary to hyaluronic acid injection. *Dermatol Online J.* 2020;26(7):13030.
17. Leupe P, Menger DJ. The injectable filler in rhinoplasty: not a complication-free alternative. *B-ENT.* 2016;12(2):137–42.
18. Dryden SC, Gabbard RD, Meador AG, Stoner AE, Klippenstein KA, Wesley RE. A case of orbital granuloma secondary to dermal filler injection. *Cureus.* 2021;13(12):e20606.
19. Nishimura M, Sakamoto S, Hoshino M, Miyazaki Y, Yamamoto J, Sakashita H, et al. Histological features of delayed foreign body granuloma with epithelioid histiocyte aggregation and eosinophilic reaction due to hyaluronic acid injection. *Case Rep Dent.* 2024;2024:5565324.
20. Kim JH, Choi JS, Yun JH, Kang HK, Baek JO, Roh JY, et al. Foreign body reaction to injectable hyaluronic acid: late granuloma formation. *Ann Dermatol.* 2015;27(2):224–5.
21. Alcántara CEP, Noronha MS, Cunha JF, Flores IL, Mesquita RA. Granulomatous reaction to hyaluronic acid filler material in oral and perioral region: a case report and review of literature. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(4):578–83.
22. Hwang MJ, Lee YP, Jin YT, Chiang CP. Hyaluronic acid-induced foreign body granuloma in the upper lip. *J Dent Sci.* 2023;18(3):1429–30.
23. Czumbel LM, Farkasdi S, Gede N, Mikó A, Csupor D, Lukács A, et al. Hyaluronic acid is an effective dermal filler for lip augmentation: a meta-analysis. *Front Surg.* 2021;8:681028.
24. Jalali A. Nonsurgical rhinoplasty using the hyaluronic acid filler VYC-25L: safety and patient satisfaction in a retrospective analysis of 492 patients. *J Cosmet Dermatol.* 2024;23(2):426–33.
25. Cohen JL, Hicks J, Nogueira A, Lane V, Andriopoulos B. Postmarket safety surveillance of delayed complications for recent fda-approved hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2022;48(2):220–4.
26. Convery C, Davies E, Murray G, Walker L. Delayed-onset nodules (dons) and considering their treatment following use of hyaluronic acid (ha) fillers. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2021;14(7):E59–67.
27. Plantier F. Lessons on reactions to aesthetic fillers. *Ann Pathol.* 2024;44(6):491–7. [French]
28. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: adapted to modern needs: an eaaci position paper. *Allergy.* 2023;78(11):2851–74.
29. Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(2):241–58.
30. Decates TS, Velthuis PJ, Jhingoeir R, Gibbs S, Bachour Y, Niessen FB. No association found between late-onset inflammatory adverse events after soft tissue filler injections and the adaptive immune system. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(2):458–63.
31. Turkmani MG, De Boule K, Philipp-Dormston WG. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:277–83.
32. Muthupalaniappan L, Jamil A. Prick, patch or blood test? A simple guide to allergy testing. *Malays Fam Physician.* 2021;16(2):19–26.
33. Hassoun-Kheir N, Bergman R, Welfried S. The use of patch tests in the diagnosis of delayed hypersensitivity drug eruptions. *Int J Dermatol.* 2016;55(11):1219–24.
34. Alijotas-Reig J, Hindié M, Kandhaya-Pillai R, Miro-Mur F. Bioengineered hyaluronic acid elicited a nonantigenic T cell activation: implications from cosmetic medicine and surgery to nanomedicine. *J Biomed Mater Res A.* 2010;95A(1):180–90.
35. Lee W, Shah-Desai S, Rho NK, Cho J. Etiology of delayed inflammatory reaction induced by hyaluronic acid filler. *Arch Plast Surg.* 2024;51(1):20–6.
36. Singh K, Nooreyzedan S. Nonvascular complications of injectable fillers—prevention and management. *Indian J Plast Surg.* 2020;53(3):335–43.
37. Fidalgo López J, Deglesne PA, Arroyo R, Sepúlveda L, Ranneva E, Deprez P. Detection of a new reaction by-product in BDDE cross-linked autoclaved hyaluronic acid hydrogels by LC&MS analysis. *Med Devices Evid Res.* 2018;11:367–76.
38. Lee W, Rho NK, Yang EJ. Determination of hyaluronic acid dermal filler impurities using SEM/EDS Analysis. *Polymers.* 2023;15(7):1649.

39. Ibrahim O, Overman J, Arndt KA, Dover JS. Filler nodules: inflammatory or infectious? A review of biofilms and their implications on clinical practice. *Dermatol Surg.* 2018;44(1):53–60.
40. Michel JC, Perenack JD, Chapple AG, Christensen BJ. Are delayed dermal filler granulomas more common since COVID-19? *J Oral Maxillofac Surg.* 2023;81(1):42–8.
41. Witt J, Hooper D, Munavalli GG. Delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid filler following shingrix and fluzone vaccines treated with lisinopril. *JAAD Case Rep.* 2022;23:133–5.
42. Alijotas-Reig J, García-Glmenez V, Velthuis PJ, Niessen FB, Decates TS. Inflammatory immune-mediated adverse reactions induced by COVID -19 vaccines in previously injected patients with soft tissue fillers: a case series of 20 patients. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(8):3181–7.
43. Munavalli GG, Guthridge R, Knutsen-Larson S, Brodsky A, Matthew E, Landau M. COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment. *Arch Dermatol Res.* 2022;314(1):1–15.
44. Rayahin JE, Buhrman JS, Zhang Y, Koh TJ, Gemeinhart RA. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. *ACS Biomater Sci Eng.* 2015;1(7):481–93.
45. Humphrey S, Jones DH, Carruthers JD, Carruthers A, Beleznyay K, Wesley N, et al. Retrospective review of delayed adverse events secondary to treatment with a smooth, cohesive 20-mg/mL hyaluronic acid filler in 4500 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):86–95.
46. Philipp-Dormston WG, Goodman GJ, De Boulle K, Swift A, Delorenzi C, Jones D, et al. Global approaches to the prevention and management of delayed-onset adverse reactions with hyaluronic acid-based fillers. *Plast Reconstr Surg - Glob Open.* 2020;8(4):e2730.
47. Cuylits N. Complications of hyaluronic acid injections in aesthetic medicine: an emerging pathology? *Rev Med Brux.* 2024;45(4):414–8.
48. Machado RA, Oliveira LQ, Martelli-Júnior H, Pires FR, Carvas JB, Rogerio VE, et al. Adverse reactions to the injection of face and neck aesthetic filling materials: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 2023;28(3):e278–84.
49. Bowles A, Ghalili S, Ojong OB, Vasile GF, Li YM, Aguilera SB. Novel management of granuloma formation secondary to dermal filler: a multi-modality approach. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(4):1233–7.
50. Rozas-Muñoz E, Gamé D, Piquero-Casals J, Mir-Bonafé JF, Ocampo-López C, Madariaga JA. Persistent nose swelling in a teenage girl: answer. *Am J Dermatopathol.* 2022;44(12):1003–4.
51. Modarressi A, Nizet C, Lombardi T. Granulomas and nongranulomatous nodules after filler injection: different complications require different treatments. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020;73(11):2010–5.
52. Mu EW, Stokar E, Franks L, Meehan SA. Histopathologic reaction patterns to differentially cross-linked hyaluronic acid fillers: a retrospective case series. *J Cutan Pathol.* 2021;48(6):758–62.
53. Agosti V, Stefanini G. Granulomatous reaction to hyaluronic acid dermal filler: clinical and histological features. *Aesthetic Med.* 2024;10(1):e2024002.
54. Vandeputte J, Leemans G, Dhaene K, Forsyth R, Vanslembrouck J, Hatem F, et al. Spreading pattern and tissue response to hyaluronic acid gel injections in the subcutis: ultrasound videos, ultrasound measurements, and histology. *Aesthet Surg J.* 2021;41(2):224–41.
55. Gonzalez C, Duque-Clavijo V, Kroupouzou G, Garcia Concha AM, Olmos Perez M. Ultrasonographic features of nonvascular complications of hyaluronic acid fillers: a retrospective study at a reference center for dermatologic ultrasonography. *Clin Dermatol.* 2024;42(5):538–46.
56. Mlosek RK, Migda B. The use of high-frequency ultrasonography for the diagnosis of palpable nodules after the administration of dermal fillers. *J Ultrason.* 2020;20(83):248–53.
57. Mlosek RK, Skrzypek E, Skrzypek DM, Malinowska S. High-frequency ultrasound-based differentiation between nodular dermal filler deposits and foreign body granulomas. *Skin Res Technol.* 2018;24(3):417–22.
58. Signorini M, Liew S, Sundaram H, De Boulle KL, Goodman GJ, Monheit G, et al. Global Aesthetics Consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers—evidence- and opinion-based review and consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(6):961–71e.
59. Zein M, Tie-Shue R, Pirakitikulr N, Lee WWL. Complications after cosmetic perioral filler: prevention and management. *Plast Aesthetic Res.* 2020;7:44.
60. Trinh LN, McGuigan KC, Gupta A. Delayed granulomas as a complication secondary to lip augmentation with dermal fillers: a systematic review. *Surg J.* 2022;8(1):e69–79.
61. Kroupouzou G, Harris S, Bhargava S, Wortsman X. Complications of fillers in the lips and perioral area: Prevention, assessment, and management focusing on ultrasound guidance. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2023;84:656–69.
62. Kroupouzou G, Treacy P. Hyaluronidase for dermal filler complications: review of applications and dosage recommendations. *JMIR Dermatol.* 2024;7:e50403.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Lina María Osorio Cock**  ORCID 0000-0002-5591-7954

Análise estatística, Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

**Jaime Alberto Rengifo Palacios**  ORCID 0009-0009-1797-4534

Análise estatística, Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

**María Paulina Uribe Posada**  ORCID 0009-0002-1956-8491

Análise estatística, Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

**María Alejandra Sarabia de Capozzi**  ORCID 0009-0003-0155-2544

Análise estatística, Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

**María Aida Angulo Morillo**  ORCID 0009-0000-3928-3392

Análise estatística, Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.