

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA
Curso de Medicina

**SÍNDROME AUTOIMUNE/INFLAMATÓRIA INDUZIDA
POR ADJUVANTES EM PACIENTES SUBMETIDOS A IMPLANTE
DE SILICONE - REVISÃO SISTEMÁTICA**

Bianca Sousa e Silva
Estevão Tavares Canedo
João Víctor Matias Sena
Lara Fermanian Menezes de Paula e Silva
Nalianna Alcântara de Queiroz

Anápolis, Goiás
2023

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA
Curso de Medicina

**SÍNDROME AUTOIMUNE/INFLAMATÓRIA INDUZIDA
POR ADJUVANTES EM PACIENTES SUBMETIDOS A IMPLANTE
DE SILICONE - REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso apresentado à Iniciação Científica do Curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA, sob a orientação do Prof. Dr. Rodrigo Scaliante de Moura

Anápolis, Goiás
2023

RESUMO

Uma recente doença vem sendo descrita como um conjunto de manifestações clínicas inespecíficas que surge após a exposição do indivíduo a um adjuvante (como o silicone): a Síndrome Autoimune/inflamatória Induzida por Adjuvantes (ASIA). Esta revisão sistemática tem como objetivo entender os fatores que predis põem ao desenvolvimento da Síndrome ASIA e suas comorbidades associadas. Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e IBECs (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud), utilizando os DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) Doenças Autoimunes, Silicone, Implantes de Mama, Adjuvantes Imunológicos e os termos Síndrome Autoimune/Inflamatória Induzida por Adjuvantes, Síndrome ASIA e Doença do Silicone, sendo selecionados 16 artigos originais publicados nos últimos 10 anos. Os principais adjuvantes relacionados à síndrome encontrados nos artigos foram a vacina contra HPV (Papilomavírus Humano) e HBV (vírus da hepatite B), seguidas do óleo mineral, ácido hialurônico e o silicone. Entre os fatores de risco, são descritos especialmente anticorpos anti-ANA (antinuclear), anti-TPO (antiperoxidase tireoidiana) e para fator reumatóide, além da história de alergia prévia e uso de nicotina. Entre os sintomas, destacam-se hipersensibilidade, dor, edema, infecções, linfadenopatia e vazamento do implante, – como os principais sintomas locais –, e artralgia, fadiga, febre, mialgia, rigidez matinal, sudorese e distúrbios respiratórios e do trato digestório – como os sistêmicos. Quanto às doenças diagnosticadas após o desenvolvimento da Síndrome ASIA destacam-se doenças do sistema osteomuscular e do sistema conjuntivo (Lúpus Eritematoso Sistêmico, Doença de Sjogren, Esclerose Sistêmica e Vasculite) e outras doenças autoimunes (Tireoidites, Diabetes Mellitus tipo 1, Anemia e Doença de Crohn). Assim, é fundamental que, tanto os pacientes quanto os profissionais de saúde, compreendam devidamente, por meio desta revisão, os principais fatores de risco para essa síndrome e as enfermidades ligadas a ela, visando a facilitar seu diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Doenças Autoimunes. Adjuvantes Imunológicos. Silicone. Implantes de Mama.

ABSTRACT

A recent disease has been described as a set of nonspecific clinical manifestations that arise after exposure of the individual to an adjuvant (such as silicone): Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA). The aim of this systematic review is to comprehend the factors that predispose to the development of ASIA and its associated comorbidities. A search was performed in PubMed, LILACS, SciELO and IBECs databases, using the keywords Autoimmune Diseases, Silicone, Breast Implants, Adjuvants and the terms Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants, ASIA Syndrome and Breast Implant Illness. Therefore, 16 original articles published in the last 10 years were selected. The main adjuvants related to the syndrome described in the studies were the vaccines for HPV (human papillomavirus) and HBV (hepatitis B virus), followed by mineral oil, hyaluronic acid and silicone. Among the risk factors, anti-ANA (antinuclear), anti-TPO (anti-thyroid peroxidase) and rheumatoid factor antibodies are described, in addition to a history of previous allergy and nicotine use. Regarding to the symptoms, hypersensitivity, pain, edema, infections, lymphadenopathy and implant leakage were the common local findings, and arthralgia, fatigue, fever, myalgia, morning stiffness, sweating and respiratory and digestive tract disorders were the main systemic findings. As for the diseases diagnosed after the development of ASIA, disorders of the musculoskeletal and connective systems (Systemic Lupus Erythematosus, Sjogren's Disease, Systemic Sclerosis and Vasculitis), along with other autoimmune diseases (Thyroiditis, Type 1 Diabetes Mellitus, Anemia and Crohn's Disease) showed relevance among the studies. Thus, it is essential that both patients and health professionals duly understand, through this review, the main risk factors for ASIA and the diseases linked to it, in order to facilitate its diagnosis and treatment.

Keywords: Autoimmune Diseases. Adjuvants. Silicone. Breast Implants.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1. Definições	8
2.2. Fisiopatologia	8
2.3. Complicações.....	9
2.4. Diagnóstico.....	9
3. OBJETIVOS.....	13
3.1. Objetivo geral.....	13
3.2. Objetivos específicos.....	13
4. METODOLOGIA.....	14
5. RESULTADOS.....	16
6. DISCUSSÃO.....	36
6.1. Silicone e Adjuvantes.....	36
6.2. Fatores de Risco	36
6.3. Manifestações Clínicas	37
6.4. Doenças Associadas	38
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

1. INTRODUÇÃO

Desde 1964, vêm sendo relatados casos de pacientes com uma série de sinais e sintomas inespecíficos e diversos, associados à exposição prévia a um adjuvante imunológico. Esse conjunto de manifestações clínicas foi posteriormente descrito por Shoenfeld e Agmon-Levin, em 2011, sendo denominado Síndrome Autoimune/Inflamatória Induzida por Adjuvantes (ASIA), também conhecida como Síndrome de Shoenfeld. Trata-se de um grupo de doenças imunomediadas que compartilham características clínicas e, sobretudo, a história de exposição prévia a um adjuvante imunológico (ALIJOTAS-REIG, 2015; SHOENFELD; AGMON-LEVIN, 2011).

O adjuvante é definido como qualquer substância que pode aumentar o estímulo para indução da resposta imune, e alguns exemplos de preparações em que se utilizam adjuvantes são as vacinas. Além das vacinas, vários agentes podem ser usados como adjuvantes, como fragmentos infecciosos, hormônios, parafina, esqualeno, alumínio e biomateriais (ISRAELI *et al.*, 2009; CARVALHO; BARROS, 2010).

Entre tantas substâncias, vale destacar o silicone, que ganha cada vez maior demanda no mercado da saúde por sua diversificada forma de apresentação, que engloba, por exemplo, próteses de articulação, de mama, peniana, cateteres, marcapassos, desfibriladores, válvulas cardíacas artificiais, lentes intraoculares e procedimentos cosméticos (JIRAM; EDUARDO; ALVARO, 2016). Isso pode ser demonstrado estatisticamente ao se comparar o número de cirurgias plásticas realizadas no Brasil entre os anos 2014 e 2018, onde observou-se um aumento de 27,6% do procedimento com implante de silicone para aumento mamário (ISAPS, 2019). Entretanto, a literatura demonstra que este é um material que pode agir como estímulo para uma reação autoinflamatória ou autoimune desregulada (BECERRA-GONZALVES *et al.*, 2020).

Mas além da exposição ao adjuvante, existem vários outros fatores de risco (ambientais e genéticos) para o desenvolvimento da síndrome. São descritas associações a siliconomas, fenômenos pós-vacinação, Síndrome da Miofascite Macrofágica, Síndrome do Edifício Doente, Síndrome da Guerra do Golfo, história familiar de doença autoimune, doença autoimune prévia, escassez de vitamina D e contratatura capsular após mamoplastia (VALESINI, 2011; PERRICONE; ALESSANDRI; JIRAM; EDUARDO; ALVARO, 2016; JARA *et al.*, 2017).

O diagnóstico dessa síndrome é realizado por um conjunto de análises clínicas, por meio das quais o médico avalia a presença dos principais sinais e sintomas, que são, artralgia, fadiga crônica, fraqueza muscular, mialgia, pirexia, olhos secos, boca seca, distúrbios do sono, déficits cognitivos e de memória, que quando correlacionados com a história clínica do paciente são determinantes para o diagnóstico (TERVAERT, 2018).

Sobre o tratamento da síndrome, é importante destacar que não existe tratamento específico para essa doença, no entanto, quando o fator etiológico for a presença de prótese de silicone, devido à mamoplastia de aumento, realiza-se o explante da prótese ou capsulectomia total, o que costuma reduzir os sintomas na maioria das pacientes (MIRANDA, 2020). Também são relatados o uso de suplementação de vitamina D como prevenção e o uso de corticoides e a terapia com imunossuppressores como outras alternativas que possam melhorar a qualidade de vida de quem sofre com a Síndrome ASIA (COLARIS *et al.*, 2017; SILVA, 2017).

Diante disso, essa pesquisa busca entender quais são os fatores que influenciam o surgimento da Síndrome de Schoenfeld em pacientes submetidos a implantes de silicone, e as doenças com as quais se relacionam. Tal avaliação se justifica pela crescente procura por mamoplastias de aumento, procedimento invasivo e recorrente, sendo o silicone um dos principais adjuvantes causadores dessa síndrome. Ademais, por se tratar de um assunto relativamente novo, não foram encontrados estudos que mostrem, com clareza, o que leva o aparecimento da doença em determinadas pessoas e não em outras submetidas às mesmas condições de exposição do adjuvante. Portanto, este trabalho tem como objetivo entender os fatores que predisõem o desenvolvimento da Síndrome ASIA em pacientes submetidos a implantes de silicone e suas comorbidades associadas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Definições

A Síndrome ASIA foi descrita pela primeira vez em 2011, pelo médico israelense Yehuda Shoenfeld, a sigla é uma abreviação da descrição em inglês para síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes (*Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants*). Essa síndrome compreende um grupo de doenças imunomediadas que compartilham vários aspectos clínicos desencadeados após a exposição a um adjuvante imunológico (SHOENFELD; AGMON-LEVIN, 2011).

Um adjuvante imunológico é definido como toda substância capaz de aumentar, acelerar ou prolongar uma resposta imune antígeno-específica. São comumente utilizados na medicina para impulsionar uma reação imunológica a tratamentos como, por exemplo, na vacinação. Esse efeito adjuvante é alcançado por meio de variados mecanismos, associados tanto ao sistema imune inato quanto ao adaptativo (ISRAELI *et al.*, 2009).

2.2. Fisiopatologia

Entre os mecanismos de ação dos adjuvantes estão a mimetização de moléculas conservadas evolutivamente (como paredes celulares bacterianas, LPS, CpG-DNA não metilado), que quando ligadas a receptores Toll-like (TLRs), promovem o aumento das atividades das células dendríticas, linfócitos, macrófagos e ativação do sistema do inflamassoma Nlrp3 intracelular (SHOENFELD; AGMON-LEVIN, 2011). Assim, os adjuvantes podem participar no desenvolvimento de doenças inflamatórias ou autoimunes, em humanos geneticamente suscetíveis. Dentre essas substâncias utilizadas como adjuvantes, destacam-se os fragmentos infecciosos, hormônios, alumínio, escaleno (óleo obtido de tecido de tubarão) e o silicone (CARVALHO; BARROS, 2010).

Dentre os adjuvantes, o silicone vem sendo cada vez mais utilizado em vários dispositivos, incluindo próteses de articulação, mama, laringe, pênis e testículos, bombas de infusão implantáveis e cateteres, expansores de tecido, marcapassos e desfibriladores, válvulas cardíacas artificiais, válvulas ventrículo-peritoneais, lentes intraoculares e na realização de procedimentos cosméticos (JIRAM; EDUARDO; ALVARO, 2016). Embora o silicone tenha sido considerado um material inerte, isto é, que não provoca reação biológica no organismo, a literatura demonstra que ele pode agir como um estimulador para uma reação autoinflamatória ou autoimune desregulada (BECERRA-GONZALES *et al.*, 2020).

2.3. Complicações

Os fenômenos autoimunes relacionados ao silicone são descritos com maior frequência associados à ruptura dos implantes. Em geral, as mulheres com a síndrome frequentemente relatam dor severa e fadiga crônica, o que demonstra estar intensificado quando há ruptura dos implantes (MOLINA; SCHOENFELD, 2005). Contudo, outras complicações importantes também podem surgir, mesmo na ausência da ruptura. A contratura capsular é uma consequência que pode surgir em aproximadamente 50% dos casos de implantes com silicone. A difusão do silicone pelos tecidos adjacentes também pode ocorrer, mesmo na ausência de ruptura, o que também aumenta com o tempo, intensificando, com isso, a resposta inflamatória ao redor da cápsula (PERRICONE *et al.*, 2013).

Além dos siliconomas, a Síndrome ASIA engloba um espectro clínico com outras doenças, todas associadas à exposição a adjuvantes. As doenças descritas na literatura são os siliconomas, os fenômenos pós-vacinação, a Síndrome da Miofascite Macrofágica, a Síndrome do Edifício Doente e a Síndrome da Guerra do Golfo, geradas respectivamente pelos adjuvantes silicone, hidróxido de alumínio e esqualeno. Ademais, substâncias como o iodo, óleo mineral, titânio e mercúrio também podem estar associados à síndrome (JARA *et al.*, 2017; PERRICONE; ALESSANDRI; VALESINI, 2011; JIRAM; EDUARDO; ALVARO, 2016). Outra doença comumente encontrada associada à síndrome é a Doença Indiferenciada do Tecido Conjuntivo (26% dos casos) (WATAD *et al.*, 2019).

Tais condições compartilham semelhanças fisiopatológicas e clínicas, com marcante similaridade de sinais e sintomas, sendo o principal fator em comum, porém, a exposição prévia a alguma substância com efeito adjuvante. Embora os mecanismos não estejam completamente esclarecidos, sugere-se que a influência do efeito adjuvante no surgimento das doenças possa estar relacionada com a suscetibilidade genética individual. A co-exposição a mais de um estímulo, tais como fatores ambientais e/ou infecciosos, também pode exercer papel importante nesse processo (SHOENFELD; AGMON-LEVIN, 2011).

2.4. Diagnóstico

O diagnóstico da Síndrome ASIA é clínico, baseado em critérios maiores e critérios menores. Os critérios maiores para o diagnóstico são: exposição a um estímulo externo, como infecção, vacina, silicone, adjuvantes, anterior ao quadro clínico; presença de

manifestações clínicas típicas, tais como mialgia, miosite ou fraqueza muscular, artralgia e/ou artrite e fadiga crônica, sono não reparador ou distúrbios do sono, déficit cognitivo, perda de memória, febre e boca seca; melhora após remoção dos adjuvantes e biópsia típica dos órgãos envolvidos (SHOENFELD; AGMON-LEVIN, 2011).

Já entre os critérios menores estão o aparecimento de auto-anticorpos ou anticorpos direcionados para o adjuvante suspeito; outras manifestações clínicas como síndrome do intestino irritável; Antígeno Leucocitário Humano (HLA) específico (HLA DRB1 e HLA DQB1) e associação com doença autoimune. Para se chegar ao diagnóstico da síndrome é necessário que o indivíduo apresente ao menos dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores entre os sintomas citados. Por isso, diz-se que o diagnóstico é essencialmente clínico, através de exame físico e história médica, e não há marcadores laboratoriais específicos (SHOENFELD; AGMON-LEVIN, 2011).

Em relação aos sintomas, sabe-se que a maioria deles advém do processo inflamatório crônico no qual o organismo do portador da síndrome se encontra. Cabe destacar: artralgia, fadiga crônica, fraqueza muscular, mialgia, pirexia, xeroftalmia, xerostomia, distúrbios do sono, déficits cognitivos e de memória. Em alguns casos, também são relatadas manifestações locais, como contratura capsular, vazamento do implante de silicone, ruptura do implante, deslocamento da prótese e sensibilidade local. Outro achado importante, presente em 30 a 40% dos pacientes, são manifestações neurológicas severas – como doença cerebral isquêmica, síndrome semelhante à esclerose múltipla ou doença semelhante à esclerose lateral amiotrófica (TERVAERT, 2018).

Soma-se a isso outros achados que surgem localmente na área de exposição ao adjuvante, como nódulos inflamatórios, edema cutâneo ou angioedema, endurecimento cutâneo por formação de pseudoabscesso, linfadenopatia, paniculite, morféia e lesões sarcóides, além de sinais resultantes de doenças autoimunes/autoinflamatórias secundárias à ASIA, por exemplo, convulsões em Encefalite Disseminada Aguda (EMDA), papila púrpura pura na vasculite leucocitoclástica e esclerose cutânea na esclerose sistêmica (JIRAM; EDUARDO; ALVARO, 2016).

Além disso, há relatos que 50 a 80% dos pacientes apresentaram alergias, na maioria dos casos, pré-existentes. As manifestações alérgicas consistiram em espirros, prurido no nariz e nos olhos, hiperemia ocular, rinorreia e congestão nasal. Além disso, pacientes asmáticos podem sofrer com tosse, espirros e dispneia, a qual pode ocorrer também após

nódulos pulmonares, doença intersticial pulmonar e/ou embolia pulmonar por silicone (TERVAERT, 2018).

Outras manifestações descritas são episódios de síndrome de ativação de mastócitos. Alguns pacientes apresentaram síndrome de sensibilidade a diversos agentes químicos. De 20 a 40% dos pacientes sofrem de infecções de vias aéreas superiores. As queixas cardiovasculares incluem intolerância ortostática (tontura, arritmia cardíaca, dor precordial). Entre os problemas gastrointestinais, temos: dor abdominal com mudanças nos padrões de movimentos intestinais e alguns pacientes relatam cistite intersticial. Na pele pode ocorrer sensação de queimação, sugerindo neuropatia (TERVAERT, 2018).

Os sintomas têm um tempo de latência variável, podendo aparecer de três semanas a anos após a exposição, e ocorrem como resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais (JIRAM, EDUARDO; ALVARO, 2016). Uma análise com 80 mulheres que possuíam implante mamário de silicone avaliou a relação da presença da prótese e sintomas sistêmicos. Os resultados mostraram que essas pacientes relataram um período sem sintomas, que possui uma mediana de 4,5 anos (variação de 1 mês a 30 anos). Sendo que na maioria delas, os sintomas apareceram de forma gradual ou de forma semi-aguda, porém 11 pacientes relataram início de todos os seus sintomas de forma bastante aguda (MAIJERS *et al.*, 2013).

Acerca dos fatores de risco para a formação de contratura capsular após mamoplastia, processo muito comumente encontrado em pacientes portadores da Síndrome ASIA, destacam-se: próteses macias/sem textura (relacionado à qualidade da prótese), posicionamento protético subglandular (relacionado ao local onde a prótese ficará alojada) e incisões inframamárias e de mastectomia (relacionado ao tipo incisional). Portanto, conclui-se que, para reduzir-se a incidência de contratura capsular, o uso de próteses texturizadas é indicado, assim como optar-se por outros tipos incisionais e locais de alojamento protético senão os supracitados (LIU X *et al.*, 2015).

2.5. Tratamento

Quanto ao tratamento, sabe-se que a suplementação de vitamina D é benéfica como prevenção em pacientes com próteses de silicone, atuando por inibir a produção de anticorpos (COLARIS *et al.*, 2017). A deficiência de vitamina D parece estar relacionada à presença de anticorpos em pacientes com síndrome de incompatibilidade a implante de silicone (SILVA, 2017). Seria interessante, além disso, investigar mais precisamente o genótipo de pacientes com síndrome ASIA relacionada ao silicone, para identificar pacientes

com maior risco de desenvolver esse quadro ou de exacerbar um distúrbio autoimune já existente (RUYER-THOMPSON, 2021).

Entre os tratamentos cirúrgicos, existem o explante em bloco e a capsulectomia, que pode ser dividida em parcial, total e total intacta. O explante em bloco é mais comumente utilizado em casos de surgimento de Linfoma Anaplásico de Células Grandes, e se caracteriza pela retirada da prótese e da cápsula juntas e de um pouco de tecido que as envolve, como uma medida de segurança. Já na capsulectomia parcial retira-se parte da cápsula, enquanto na total há retirada integral da mesma, sem extração necessariamente simultânea da prótese em bloco, neste caso o cirurgião pode abrir a cápsula e retirar a prótese para posteriormente realizar a retirada de toda a cápsula (MIRANDA, 2020).

Além disso, 49,8% das causas para cirurgia secundária, à mamoplastia de aumento, foi a contratura capsular, um dos sintomas comumente encontrados na síndrome, sendo que a cirurgia de escolha para esses casos é a capsulectomia total (39,88%), seguida de capsulotomia (22,65%) e capsulectomia anterior/troca de sítio (18,6%) (CHARLES-DE-SÁ *et al.*, 2019).

O explante em bloco é a cirurgia preconizada no tratamento de doenças associadas ao implante de silicone, contudo não é garantia de melhora dos sintomas do paciente portador da síndrome, alguns melhoram definitivamente após o explante, outros melhoram temporariamente e outros não apresentam melhora dos sintomas. A melhora dos sintomas ocorre pois há diminuição da resposta inflamatória, enquanto a persistência dos mesmos pode ser explicada pela presença de silicone nos linfonodos e outros órgãos do corpo, mantendo um estímulo inflamatório (MIRANDA, 2020).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Entender os fatores que predisõem o desenvolvimento da Síndrome ASIA em pacientes submetidos a implantes de silicone e as suas comorbidades associadas.

3.2. Objetivos específicos

1. Correlacionar a presença de silicone e adjuvantes com o desenvolvimento da síndrome ASIA
2. Enumerar os fatores de risco associados ao desenvolvimento da síndrome ASIA
3. Relatar as principais manifestações clínicas em pacientes com portadores da síndrome ASIA
4. Verificar a presença de doenças associadas com o desenvolvimento da síndrome ASIA

4. METODOLOGIA

Para direcionamento da metodologia, seguimos a pergunta norteadora: "Quais são os fatores que predisõem o desenvolvimento da Síndrome ASIA em pacientes submetidos a implantes de silicone, as manifestações clínicas e as comorbidades associadas a essa patologia?". A fim de responder o questionamento, foi executada uma busca nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS).

Para a realização da busca, foram utilizadas as seguintes palavras-chave, consideradas descritores no Descritores em Ciências de Saúde (DeCS) em português e inglês: Doenças Autoimunes (*Autoimmune Diseases*), Silicone (*Silicone*), Implantes de Mama (*Breast Implantation*) e Adjuvantes Imunológicos (*Adjuvants*), combinados pelo operador booleano "AND". Foram utilizados também os termos "*Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants*", "*ASIA Syndrome*" e "*Breast Implant Illness*" na busca dos artigos.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos originais, disponíveis com texto completo; estudos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados entre 2011 e 2023; o tipo de estudo dos artigos; a pertinência ao objetivo e à questão proposta nesta revisão sistemática. Entre os critérios de exclusão, estão: relatos de caso, revisões de literatura e artigos que tangenciam a abordagem definida neste trabalho.

A seleção dos estudos foi realizada em plataformas digitais, por meio da identificação dos estudos que atendiam aos critérios de inclusão utilizados. As dúvidas durante o processo de seleção foram resolvidas por meio do consenso entre dois pesquisadores e, em caso de divergência, por um terceiro pesquisador. Após a identificação dos estudos, todos os pesquisadores de forma independente coletaram características qualitativas dos estudos: periódico, ano de publicação, fonte, tempo de seguimento, tipo de intervenção (clínica e/ou cirúrgica) e resultados obtidos.

Esta revisão sistemática foi descrita por meio da estratégia PICOT (Tabela 1), na qual a população-alvo são pacientes com a Síndrome ASIA; a intervenção/exposição é a submissão a implantes de silicone, com ou sem consequente explante; a comparação com pacientes expostos a outros tipos de adjuvantes ou não expostos; o desfecho é compreender os fatores relacionados ao desenvolvimento da síndrome e as doenças emergentes após o

implante; e quanto ao tipo de estudo usado, são estudos de coorte e caso controle. Segue abaixo a sistematização do PICOT.

Tabela 1- PICOT aplicado ao trabalho.

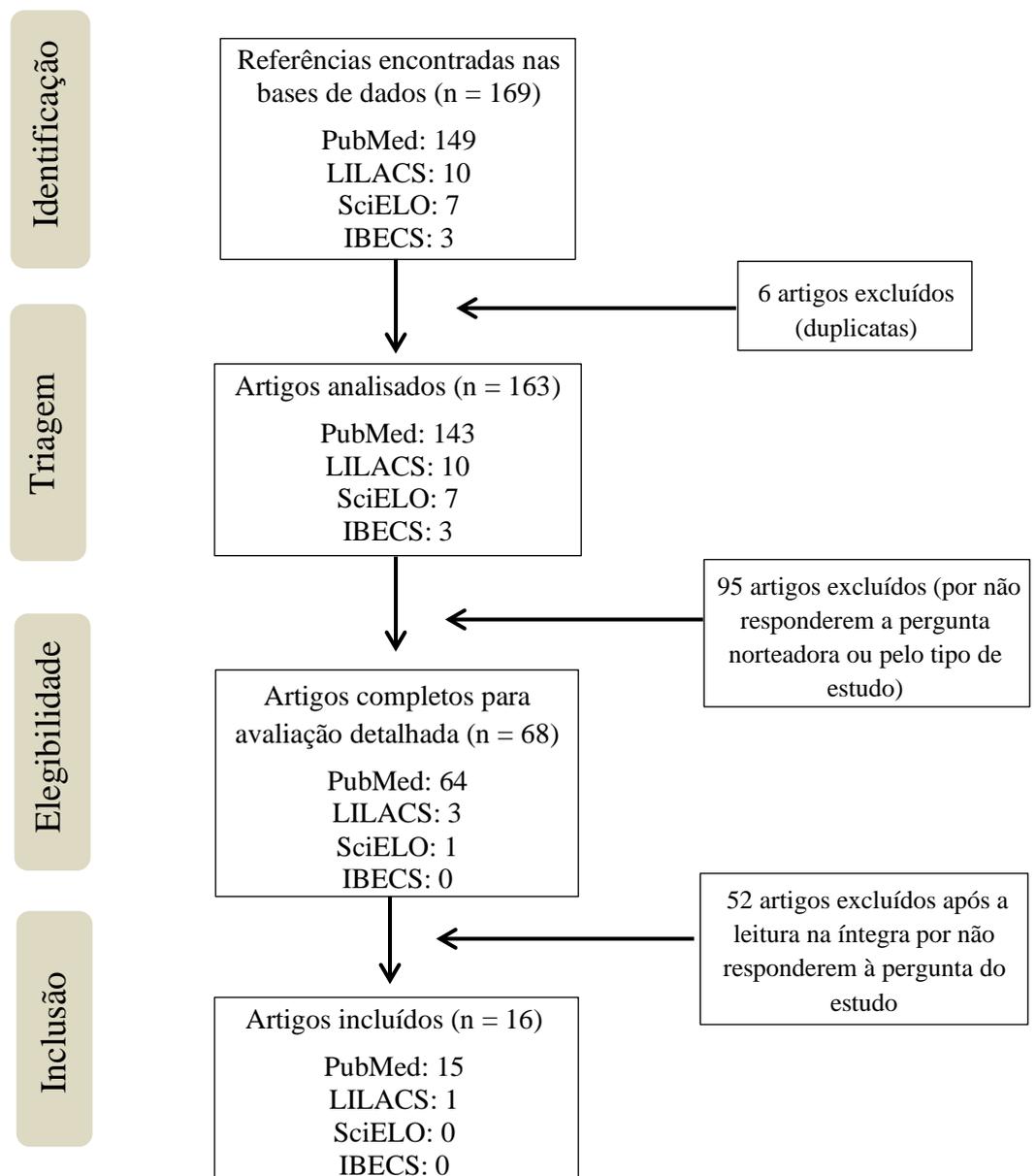
Mnemônico	Descrição	Metodologia
P	População	Pacientes com a síndrome ASIA
I	Intervenção/ exposição	Submissão a implantes de silicone, com ou sem consequente explante
C	Comparação	Pacientes expostos a outros tipos de adjuvantes ou não expostos
O	Desfechos (outcome)	Compreender os fatores relacionados ao desenvolvimento da síndrome e as doenças emergentes após o implante
T	Tipo de estudo (delineamento)	Estudos de coorte e/ou caso controle

Por fim, a avaliação sistemática da qualidade dos estudos foi realizada por meio da abordagem do Joanna Briggs Institute (JBI), disponível em <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>. Além disso, para melhor responder à pergunta norteadora proposta neste estudo, os resultados dos artigos foram sistematizados e divididos em quatro categorias, que são: Silicone e Adjuvantes; Fatores de Risco; Manifestações Clínicas; e Doenças Associadas.

5. RESULTADOS

A partir da busca inicial nas bases de dados, foram encontrados 149 artigos no PubMed, 10 no LILACS, 7 na SciELO e 3 no IBECs, totalizando 169 artigos. Em seguida, fez-se a exclusão de 6 duplicatas e de 95 artigos que possuíam como tipo de estudo relatos de caso, editoriais, revisões de literatura ou revisões sistemáticas, restando 68 artigos originais para leitura preliminar. Destes, 49 tangenciaram a abordagem definida deste trabalho. Assim, foram selecionados 16 artigos originais, sendo 15 artigos do PubMed e 1 do LILACS, dos quais, após leitura preliminar para averiguar possíveis exclusões, todos puderam ser utilizados nesta revisão sistemática (Figura 1).

Figura 1: Total de artigos selecionados.



Fonte: autoria própria.

Os estudos incluídos na presente pesquisa foram analisados de acordo com seu tipo de estudo, tamanho da amostra de pacientes com síndrome ASIA e score JBI (Tabela 2).

Tabela 2 – Características dos estudos selecionados

Autores e Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Amostra (n)*	Score JBI
ALIJOTAS-REIG, J. <i>et al.</i> (2012)	Estudo de coorte	15	5/11
ALIJOTAS-REIG, J. <i>et al.</i> (2018)	Estudo de coorte	45	7/11
BIRD, R. G.; NIESSEN, F. B. (2022)	Estudo de coorte	140	10/11
COLARIS, M. J. L. <i>et al.</i> (2016)	Estudo de coorte	200	1/11
MAIJERS, M. C. <i>et al.</i> (2013)	Estudo de coorte	80	11/11
MIRANDA, R. E. (2020)	Estudo de coorte	15	1/11
MISERÉ, R. M. L. <i>et al.</i> (2020)	Estudo de caso-controle	131	4/10
PELLEGRINO, P. <i>et al.</i> (2014)	Estudo de coorte	3932	11/11
SCANZI, F. <i>et al.</i> (2017)	Estudo de caso-controle	92	10/10
TERVAERT, J. W. C.; KAPPEL, R. M. (2013)	Estudo de coorte	32	2/11
VALENTE, D. S. <i>et al.</i> (2020)	Estudo transversal	138	8/8
VERA-LASTRA, O. <i>et al.</i> (2012)	Estudo de coorte	50	3/11
WATAD, A. <i>et al.</i> (2017)	Estudo de coorte	300	0/11
WATAD, A. <i>et al.</i> (2019)	Estudo de coorte	500	11/11
WOZNIAK-ROSZKOWSKA, E. <i>et al.</i> (2020)	Estudo de coorte	30	4/11
ZAFRIR, Y. <i>et al.</i> (2012)	Estudo de série de casos	80	5/11

*Pacientes com síndrome ASIA

5.1 Silicone e Adjuvantes

A Tabela 3 ilustra a presença e a prevalência de silicone e outros adjuvantes imunológicos encontrados na amostra dos estudos incluídos no presente trabalho.

Tabela 3 – Presença de silicone e adjuvantes em portadores de síndrome ASIA

(continua)

Autores e Ano de Publicação	Presença de Silicone	Vacinação prévia	Óleo mineral	Ácido Hialurônico	Outros adjuvantes imunológicos
ALIJOTAS-REIG J. <i>et al.</i> (2012)	Implantes mamários (2/15)	–	–	6/15	Polialquilamida (6/15) Poliacrilamida (2/15) Ácido Poli-L-lático (1/15)
BIRD, G. R.; NIESSEN, F. B. (2022)	Implantes mamários (134/140)	–	–	–	Solução salina (6/140)
COLARIS, M. J. L. <i>et al.</i> (2016)	Implantes mamários (197/200) Silicone fluido (3/200)	–	–	–	–
MAIJERS, M. C. <i>et al.</i> (2013)	Implantes mamários (80/80)	–	–	–	–
MIRANDA, R. E. (2020)	Implantes mamários (15/15)	–	–	–	–
MISERÉ, R. M. L. <i>et al.</i> (2020)	Implantes mamários (110/115)	–	–	–	Solução salina ou hidrogel (5/115)

(continuação)

PELLEGRINO, P. <i>et al.</i> (2014)	—	HPV _v (3932/3932)	—	—	—
VERA-LASTRA, O. <i>et al.</i> (2012)	Silicone fluido (2/50)	—	41/50	—	Gadital de iodo (3/50) Guaiacol (1/50) Colágeno (2/50) Guaiacol e silicone fluido (1/50)
WATTAD, A. <i>et al.</i> (2018)	Implantes mamários (18/300)	HBV _v (126/300) HPV _v (48/300) Influenza (32/300) Outras (24/300)	2/300	5/300	Implantes metálicos (45/300) Polialquilamida, gel de poliácridamida, colágeno (8/300)
WATTAD, A. <i>et al.</i> (2019)	Implantes mamários (62/500)	HBV _v (132/500) HPV _v (50/500) Influenza (56/500) Outras (71/500)	104/500	146/500	Gel de poliacrilamida (188/500)
WOŹNIAK-ROSZKO WSKA, E. <i>et al.</i> (2020)	—	—	—	—	Gel de poliacrilamida (15/30)
ZAFRIR, Y. <i>et al.</i> (2012)	—	HBV _v (80/80)	—	—	—

HBV_v: vacina para o vírus da hepatite B
HPV_v: vacina para o papilomavírus humano

A presença do silicone como adjuvante em pacientes portadores da Síndrome ASIA foi descrita pela maioria dos estudos analisados, com frequências que variaram entre 1,5% e 100% dos pacientes. Os implantes mamários de silicone foram a forma mais prevalente deste adjuvante nas amostras estudadas, correspondendo a cerca de 99,1% dos casos, seguidos por silicone fluido em alguns pacientes.

A exposição à vacinação prévia também foi descrita como um fator importante por alguns autores, destacando-se as vacinas para Hepatite B, HPV, Influenza, entre outras. A HBVv recebeu o maior destaque, com prevalências que variaram entre 26% e 100% das amostras analisadas pelos estudos, seguida pela HPVv, presente entre 10% e 100%, e pela vacina contra Influenza, observada em cerca de 10% dos pacientes de dois estudos.

Outros adjuvantes menos frequentes foram descritos, como o óleo mineral, observado por três artigos, com prevalência que variou de 0,6% a 86% dos pacientes. Também foi descrito o ácido hialurônico, presente em 1,6% a 40% dos pacientes de três estudos, além de polialquilamida (40%), ácido poli-L-lático (6,6%), solução salina e/ou hidrogel (4,3%), gadital de iodo (6%), guaiacol (2%) e colágeno (4%). Por fim, destaca-se ainda o gel de poliacrilamida, que foi observado em 13,3% a 50% dos pacientes de três artigos, e os implantes metálicos, vistos em 15% da amostra de um estudo.

5.2 Fatores de Risco

A Tabela 4 apresenta os principais achados de fatores de risco para a Síndrome ASIA encontrados na amostra dos estudos incluídos no presente trabalho, sendo eles classificados em história de alergia ou perfil atópico, positividade para anticorpos, uso de substâncias, entre outros menos prevalentes.

Tabela 4 – Fatores de risco associados em portadores de síndrome ASIA

(continua)

Autores e Ano de Publicação	História de Alergia ou Perfil Atópico	Uso de Substâncias	Positividade para Anticorpos	Outros
ALIJOTAS-REIG, J. <i>et al.</i> (2012)	–	–	ANA (9/15) ANCA-antiPR3 (1/15) anti-RO (1/15) AMA (1/15) Anticorpos Antitireoidianos (3/15)	Níveis de C4 anormais e níveis elevados de ECA (4/15) Níveis elevados de LDH (6/15) Hipergamaglobulinemia (11/15)
BIRD, R. G.; NIESSEN, F. B. (2022)	Alergia a alguma substância (57/140) Antibióticos (10/57) Alimentos específicos/nozes (10/57) Pólen (8/57)	–	–	–
MAIJERS, M. C. <i>et al.</i> (2013)	Alergia à Metais (3/60) Alergia Alimentar (2/60) Medicamentos (14/60) Látex/Borracha/Gesso (3/60) Eczema/Rinite Alérgica ao Pólen e Ácaros (19/60)	Nicotina (25/80) Bebida Alcoolica (45/80)	–	–
MIRANDA, R. E. (2020)	Perfil Atópico (9/15)	–	–	–
VALENTE, D. S. <i>et al.</i> (2020)	–	Nicotina (39/138)		–
WATAD, A. <i>et al.</i> (2017)	Perfil Atópico (47/300) Alergia ao Níquel e Outros Metais (75/300)	–	ANA (155/300) Anticorpos Antitireoidianos (8/300) anti-Sm (14/300)	–

O fator de risco mais prevalente encontrado na grande maioria dos estudos foi a história de alergia/perfil atópico, com frequências que variaram entre 1,7% e 60% dos pacientes. As alergias a metais, alimentos e medicamentos tiveram maior destaque.

A positividade para anticorpos também foi relatada como um fator de risco relevante pelos estudos, apresentando prevalências que variaram entre 0,3% a 60% dos pacientes. Dentre esses, destacaram-se anticorpo antinuclear (ANA), antitireoidianos, fator reumatoide (FR) e anti-SSA Ro.

Em relação ao uso de substâncias, a nicotina teve maior realce, estando presente em três estudos, com frequências que variaram de 28,3% a 46,6%. Já o uso de bebidas alcoólicas foi mostrado em somente um artigo, tendo a prevalência de 56,2% dos pacientes.

Outros fatores de risco menos evidenciados que estiveram presentes em somente um dos estudos foram a hipergamaglobulinemia presente em 73,3% dos pacientes, os níveis elevados de LDH em 40% e níveis de C4 anormais somados a níveis elevados de ECA em 26,7% dos indivíduos dessa mostra.

5.3 Manifestações clínicas

A Tabela 5 apresenta as principais manifestações clínicas – locais e sistêmicas – após o implante identificadas entre os artigos analisados neste estudo.

Tabela 5 – Manifestações clínicas observadas em pacientes com síndrome ASIA

(continua)

Autores e Ano de Publicação	Sintomas								
	Artralgia	Fadiga	Linfadenopatia	Mialgia	Contração Capsular	Manifestações Neurológicas	Alterações Locais	Dor	Pirexia
ALIJOTAS-REIG J. <i>et al.</i> (2012)	2/15	4/15	2/15	1/15	-	-	10/15	2/15	6/15
ALIJOTAS-REIG <i>et al.</i> (2018)	38/45	30/45	19/45	27/45	-	10/45	40/45	-	18/45
BIRD; NIESSEN, <i>et al.</i> (2022)	-	7/140	-	-	38/140	8/140	6/140	-	-
COLARIS, M. J. L. <i>et al.</i> (2016)	91/100	98/100	70/100	54/100	29/100	20/100	4/100	-	64/100
MAIJERS, M. C. <i>et al.</i> (2013)	55/80	71/80	28/80	52/80	40/80	59/80	25/80	41/80	25/80
MIRANDA <i>et al.</i> (2020)	11/15	12/15	-	12/15	-	3/15	7/15	-	2/12
PELLEGRINO <i>et al.</i> (2015)	747/3932	-	-	1061/3932	-	118/3932	-	-	2280/3932
VERA-LASTRA, O. <i>et al.</i> (2012)	48/50	-	-	15/50	-	2/50	49/50	50/50	-

(continuação)

WATAD, A. <i>et al.</i> (2017)	184/300	178/300	43/300	147/300	-	78/300	47/300	-	101/300
WATAD, A. <i>et al.</i> (2019)	369/500	328/500	141/500	264/500	-	175/500	64/500	-	194/500
WOSNIAK- ROSZKOWSKA. <i>et al.</i> (2020)	2/30	9/30	8/30	-	-	-	6/30	30/30	13/30

Alterações locais: alterações de sensibilidade, alterações cutâneas; Linfadenopatias: axilares, cervicais, de parede torácica e/ou inguinal, linfadenopatia; Manifestações neurológicas incluem: insônia, cefaléia; *noturna;

Em relação às manifestações clínicas observadas em pacientes diagnosticados com Síndrome ASIA, os estudos avaliados encontraram um quadro diverso de achados locais e sistêmicos. Nesse aspecto, o sintoma mais prevalente entre os pacientes relatado nos artigos foi pirexia, cuja frequência variou entre 16% e 64% das amostras analisadas. Outrossim, artralgia e mialgia também tiveram grande prevalência.

No que tange aos sintomas mais relatados entre os trabalhos científicos, cumpre salientar que artralgia e alterações locais foram abstraídos de apenas um dos estudos supracitados na tabela, considerando a variação desses de 6% a 96% e de 4% a 98% das amostras estudadas, respectivamente.

Por fim, dor foi descrito como o sintoma com maior incidência entre os estudos avaliados, sendo o único citado pelos autores com 100% de prevalência nas amostras estudadas. Outra manifestação clínica, desta vez menos evidenciada, que esteve presente nos estudos foi a contratura capsular, citada por três artigos, com variação entre 27% e 50% dos pacientes.

Por fim, tem-se que os principais achados referentes à sintomatologia da Síndrome ASIA nas pesquisas científicas supracitadas foram relatados de forma quantitativa na tabela 5.

5.4. Doenças Associadas

Com base nos achados dos artigos originais que serão descritos adiante, a Tabela 6 apresenta as principais doenças encontradas entre os pacientes portadores da Síndrome ASIA, com destaque às doenças sistêmicas do tecido conjuntivo, ao passo que a Tabela 7 apresenta outras doenças comuns que envolvem especialmente os sistemas endócrino-metabólico, hemolinfopoiético, digestório e dermatológico.

Tabela 6 – Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo diagnosticadas nos pacientes com Síndrome ASIA, subdividas de acordo com a classificação CID-10 (2012).

(continua)

Autores e Ano de Publicação	Presença de Silicone	Doenças do Sistema Osteomuscular e do Tecido Conjuntivo							
		Artropatias			Doenças Sistêmicas do Tecido Conjuntivo				
		AR	LES	Doença de Sjogren	Vasculite*	ES	DTCI	Fibromialgia	Outras
ALIJOTAS-REIG <i>J. et al.</i> (2012)	Bioimplantes	-	-	2/15	2/15	-	2/15	-	AP, Esclerodermia, e DAH
ALIJOTAS-REIG <i>J. et al.</i> (2018)	Bioimplantes	-	1/45	3/45	3/45	3/45	8/45	-	Paniculite
BIRD, G., NIESSEN, F. (2022) ¹	Implante mamário	11/140	11/140	-	11/140	-	-	6/140	SFC, SII
COLARIS, M. J. L. <i>et al.</i> (2016)	Implante mamário	4/100	3/100	5/100	5/100	2/100	1/100	-	SAF, Policondrite Recidivante
MAIJERS, M. C. <i>et al.</i> (2013)	Implante mamário	-	1/80	2/80	-	-	-	-	-

(continuação)

MISERÉ, M. L. R. <i>et al.</i> (2021)	Implante mamário	-	-	42/85	-	-	-	23/85	SII, SFC
TERVAERT, J. W. C.; KAPPEL, R. M. (2013)	Implante mamário	-	1/17	2/17	6/17	1/17	-	-	Outras DTC
VERA-LASTRA, O. <i>et al.</i> (2012)	Adjuvante via injetável	4/50	6/50	-	2/50	2/50	-	5/50	Dermatomiositose
WATAD, A. <i>et al.</i> (2019)	Adjuvantes gerais	10/500	18/500	49/500	8/500	5/500	113/500	36/500	Polimialgia Reumática, Doença de Behçet, SFC
WATAD, A. <i>et al.</i> (2017)	Adjuvantes gerais	10/300	18/300	11/300	16/300	5/300	78/300	36/300	Doença de Behçet, Poliarterite Nodosa

Ícnógrafo: AP (Artrite Psoriática), AR (Artrite Reumatoide), LES (Lúpus Eritematoso Sistêmico), DTCI (Doença do Tecido Conjuntivo Indiferenciado), DTC (Doença do Tecido Conjuntivo), DAH (Doença Adjuvante Humana), SFC (Síndrome da Fadiga Crônica), SAF (Síndrome Antifosfolípide), SII (Síndrome do Intestino Irritável). Em *vasculites inclui Arterite de Células Gigantes, Vasculite associada a gene ANCA, Vasculite Necrotizante e/ou Vasculite leucocitoplasmática. ¹Este artigo não diferencia a prevalência das doenças das classes de doenças reumatológicas/autoimunes/de tecido conjuntivo (AR e LES).

Tabela 7 - Outras doenças associadas nos pacientes portadores de Síndrome ASIA

(continua)

Autores e Ano de Publicação	Presença de Silicone	Outras Doenças Comuns							
		Doenças endócrino-metabólicas		Doenças do sangue e transtorno imune		Doenças do aparelho digestivo			Doenças da pele e subcutâneo
		Tireoidite	DM1	Anemia	Sarcoidose	Colite	Doença de Crohn	Hepatite Autoimune	Líquen
ALIJOTAS-REIG J. <i>et al.</i> (2018)	Bioimplantes	P	P	-	P	P	P	-	-
BIRD, G., NIESSEN, F. (2022)	Implante mamário	-	-	-	-	-	-	-	P
COLARIS, M. J. L. <i>et al.</i> (2016)	Implante mamário	P	-	P	P	-	P	-	P
MAIJERS, M. C. <i>et al.</i> (2013)	Implante mamário	-	-	P	-	P	P	P	P
MISERÉ, M. L. R. <i>et al.</i> (2020)	Implante mamário								
TERVAERT, J. W. C.; KAPPEL, R. M. (2013)	Implante mamário	P	-	P	P	-	P	-	-
VERA-LASTRA, O. <i>et al.</i> (2012)	Adjuvante via injetável	P	-	P	-	P	-	P	-

(continuação)

VALENTE <i>et al.</i> (2020)	Implante mamário	-	P	-	-	-	-	-	-
WATAD, A. <i>et al.</i> (2019)	Adjuvantes gerais	P	P	-	-	-	P	-	-
WATAD, A. <i>et al.</i> (2017)	Adjuvantes gerais	-	P	-	P	-	-	-	-

“P” indica presença; - indica ausência da doença. Em Tireoide, inclui-se a Tireoidite de Hashimoto e/ou Tireoidite autoimune; em Anemia, inclui-se Anemia perniciosa e/ou Anemia Hemolítica Autoimune; em Líquen, inclui-se Líquen Plano e/ou Líquen escleroatrófico.

Após interpretar os dados dos artigos selecionados nesta revisão sistemática, percebeu-se que as doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo foram as mais associadas com o desenvolvimento da Síndrome ASIA, destacando-se o LES, com uma prevalência entre a população amostral dos artigos variando entre 3-12%, ES (1-23,3%), Vasculite (1,6-35,3%), Síndrome de Sjogren (2,5-13,3%), indicando que provavelmente essas patologias possam estar interligadas entre si. Também se sobressaíram a AR (2-10%), DTICI (1-26%), Fibromialgia (4,2-12%), SFC e SII.

A DTICI, que leva a uma predisposição à disfunção do sistema imunológico, também é mencionada por Scanzi *et al.* (2017) como uma doença que, somada a um gatilho, facilitaria o desenvolvimento da Síndrome de Schoenfeld. Somando à isso, Bird e Niessen (2022) relatam Fibromialgia e SFC como doenças previamente existentes ao diagnóstico da Síndrome ASIA, o que leva ao questionamento se essas doenças também seriam consideradas fatores de risco para o surgimento da síndrome em indivíduos geneticamente predispostos e expostos à um adjuvante.

Por outro lado, sobre as doenças menos prevalentes associadas à Síndrome ASIA citadas em comum entre os artigos, destaca-se os sistemas endócrino-metabólico, hemolinfopoiético, digestório e dermatológico. Desta forma, evidenciou-se como mais prevalente entre os artigos a Doença de Crohn, adquirida entre 1 e 30% da amostra dos artigos, e as Tireoidites, com uma apresentação em 0,4 a 29% dos pacientes portadores de Síndrome ASIA. Outras doenças correlacionadas com os portadores da Síndrome ASIA, achados com menor prevalência, foram as Anemias, DM1 e Sarcoidose, citadas em 25% dos artigos, sendo que a DM1 apresentou uma prevalência de 1,5 a 4% entre a população amostral das pesquisas.

Já as doenças citadas entre artigos de forma isolada ou quase isolada incluem a Artrite Psoriática, Esclerodermia, Vitiligo, DAH, Paniculite, Policondrite, Recidivante, Síndrome Antifosfolípide, Nevralgia Aminotrófica, imunodeficiências por hipogamaglobulinemia, Dermatomiostose, Polimialgia, Reumática, Doença de Behçet, Poliarterite Nodosa, Guillain-Barrè, Depressão, Hipertensão Arterial, Hipotireoidismo e Hipertireoidismo. Entretanto, Watad *et al.* (2019) mostra em seu estudo que não foi encontrada associação significativa de certas patologias (Artrite Psoriática, Espondilite Anquilosante, Psoríase, Doença de Behçet ou Espondiloartrite Indiferenciada) com a exposição aos adjuvantes, contrariando achados dos demais artigos.

6. DISCUSSÃO

6.1. Silicone e Adjuvantes

Primeiramente, foram identificados diversos adjuvantes relacionados com a doença, sendo os mais prevalentes entre os estudos analisados o silicone e a vacinação prévia. As vacinas descritas com maior potencial para o desenvolvimento da Síndrome ASIA foram a HBVv e a HPVv. Também recebem destaque entre os artigos o óleo mineral, o ácido hialurônico, a polialquilamida e o gel de poliacrilamida. Na maioria dos casos, a exposição a estes produtos ocorre por razões estéticas, sendo as nádegas o local de escolha, seguido por pernas/coxas, mamas e face. A média de tempo desde a exposição até o aparecimento dos sintomas variou entre os autores, predominando período de latência médio de 10 anos.

Os achados desta revisão são corroborados na literatura por diversos estudos sobre a síndrome ASIA. Em uma revisão sistemática que avaliou 4479 pacientes com a síndrome, Jara *et al.* (2017) verificou a presença de implantes de silicone e vacinas para o HPV e o HBV como os adjuvantes mais frequentes. A HPVv foi a vacina mais encontrada, em cerca de 89% dos casos, seguida pela HBVv, além de Influenza e de outras vacinas menos comuns, em consonância com os achados desta revisão. Óleo mineral, preenchimentos cosméticos, níquel e implantes metálicos foram outros adjuvantes identificados pelos autores.

Além disso, Tervaert *et al.* (2023) analisou a relação entre os adjuvantes e o desenvolvimento de doenças autoimunes, verificando, como principal achado relacionado à HBVv, a Doença do Tecido Conjuntivo Indiferenciado, enquanto HPVv esteve mais relacionada à fibromialgia. A vacina contra influenza, por sua vez, também foi descrita como associada à Arterite de Células Gigantes. Em conformidade com os achados desta revisão, foram relatados preenchimentos cosméticos de óleo mineral, ácido hialurônico, polialquilamida, gel de poliacrilamida e colágeno, além de implantes metálicos e de silicone.

6.2. Fatores de Risco

Em relação aos fatores de risco apresentados pelos pacientes previamente ao aparecimento da síndrome, foi encontrado em maior prevalência a história de alergia/perfil atópico, estando este parâmetro presente em 5 de 8 artigos analisados. Percebeu-se uma consonância entre os estudos de Bird *et al.* (2022), Maijers *et al.* (2013), Miranda (2020), Wattad *et al.* (2018) e (2019), sendo descrito um perfil alérgico a metais (níquel e outros),

medicamentos como antibióticos, látex/borracha/gesso, pólen, ácaros e alergias alimentares como, por exemplo, a nozes.

Quanto ao uso de substâncias, foi descrito por Maijers *et al.* (2013), Valente *et al.* (2021) e Wattad *et al.* (2019). Sendo assim, eles apresentam em comum o uso de nicotina como fator de risco predisponente a Síndrome ASIA. Já em relação ao uso de bebidas alcoólicas foi citado somente por Maijers *et al.* (2013).

No que se refere ao parâmetro de autoimunidade foram encontrados positividade de anticorpos em comum entre os artigos, especialmente para ANA (e seus subtipos anti-Sm, anti-dsDNA, anti-SSA e anti-SSB), anticorpos antitireoidianos (anti-TPO) e anticorpos para fator reumatoide (FR). Em menor prevalência, foi descrito também a presença de anti-RNP, anti-Sc170, anti-CCP, anti-RO, ANCA-antiPR3, entre outros (ALIJOTAS-REIG *et al.* 2012; WATTAD *et al.* 2018 e 2019).

A pesquisa de Giacomazzo *et al.* (2022) corrobora com esses achados, uma vez que demonstrou que a presença de autoanticorpos é comum na Síndrome ASIA. O fator antinuclear (FAN) teve destaque em seu estudo, sendo encontrado na grande maioria das pacientes. Já demais anticorpos como anti-Ro, anti-dsDNA, anticardiolipina, anti-La, fator reumatoide IgM foram encontrados também, porém, em uma menor frequência. Ademais, foi descrita a presença de alelos específicos do HLA, como HLA-DRB1 e HLA-DQB1, e a deficiência de vitamina D em portadores da síndrome.

6.3. Manifestações Clínicas

No que diz respeito às manifestações clínicas da Síndrome ASIA, é possível classificá-las entre alterações locais e sistêmicas. Os sintomas locais mais frequentemente observados foram sensibilidade aumentada, dor, edema, alterações da coloração (hipocorada, eritematosa ou hiperpigmentada), endurecimento da pele, infecções locais e linfadenopatia, além de sinais de contratura capsular, vazamento ou migração do implante. Por outro lado, as manifestações sistêmicas mais destacadas foram artralgia, fadiga, febre, mialgia, rigidez matinal, sudorese, desordens respiratórias (dispneia e infecções de trato respiratório recorrente), distúrbios do trato digestório, fenômeno de Raynaud e manifestações neurológicas.

As manifestações clínicas componentes dos critérios maiores da Síndrome ASIA e que foram mais frequentes, como revela a tabela 5 dos resultados, são: artralgia, fadiga (ou

fadiga crônica), mialgia e pirexia. Sabidamente, estes sinais e sintomas são similarmente relevantes, tanto a nível científico quanto clínico, sendo isto reiterado por Tervaert (2018). No entanto, pirexia (febre), segundo Giacomazzo *et al.* (2022), foi descrita como um dos sintomas menos frequentes, o que pode ser contraposto por Watad, Sharif e Shoenfeld (2017), em que é situada em mesmo grau de importância a artralgia e fadiga.

Portanto, conclui-se que a Síndrome ASIA é uma entidade que abrange sintomatologia diversificada, sendo variável a prevalência dos sintomas encontrados em cada estudo, possibilitando apenas a caracterização destes em mais ou menos comuns, sendo, plausivelmente, a relevância conectada à frequência.

6.4. Doenças Associadas

Sobre as doenças associadas ao desenvolvimento da Síndrome ASIA, sabe-se que pacientes com uma doença autoimune estabelecida ou uma predisposição familiar a doenças autoimunes possuem mais risco de desenvolver sintomas após implante mamário de silicone (TERVAERT *et al.*, 2023). Logo, os mecanismos de desregulação da imunidade de uma doença podem, de certa forma, levar à outra doença autoimune, o que pode ser observado, nesta revisão sistemática, perante ao significativo número de doenças que afetam o sistema imunológico e que se relacionam à Síndrome de Shoenfeld.

Tal fato é corroborado por um estudo transversal, no qual os indivíduos com Doença Autoimune Tireoidiana (DAT) apresentaram maior prevalência de DM1 e Doença Celíaca quando comparados à população geral, evidenciando o mecanismo de auto-alimentação interdependente entre as patologias autoimunes (LOPES, 2018).

Esse mesmo estudo também revelou o compartilhamento de anticorpos relacionados com DM1 e com a Doença Celíaca nos exames dos portadores de DAT (LOPES, 2018). A Sociedade Brasileira de Reumatologia explica essa promiscuidade mostrando que os anticorpos podem ser específicos e altamente sugestivos de uma determinada doença ou apenas associados a outras patologias. No caso da Síndrome ASIA, entre seus anticorpos prevalentes, por exemplo, o anti-SSA e anti-SSB está ligado com a Síndrome de Sjögren, enquanto que o FR que relacionam-se fortemente com a AR (COUTINHO, 2020). Esses achados explicam a variedade inespecífica de anticorpos positivos documentados nos estudos, assim como os vários diagnósticos de novas doenças autoimunes nos indivíduos possuidores de Síndrome ASIA.

Entre as limitações deste trabalho, destaca-se a quantidade limitada de artigos originais identificados pela pesquisa que atendessem aos critérios de inclusão utilizados. Apesar disso, na tentativa de explorar ao máximo cada artigo, foram encontradas dificuldades na escrita descritiva dos dados quantitativos devido à ausência de padronização entre os estudos, visto que nem todos apresentaram características detalhadas da amostra utilizada ou especificidade dos achados. Outro obstáculo foi a necessidade de aplicação do JBI para análise qualitativa dos artigos originais, que, no entanto, não pode ser utilizado como critério de exclusão, visando à preservação do número de artigos a fim de responder os objetivos desta revisão.

Em relação aos pontos fortes deste trabalho, está, em primeiro lugar, o fato de ser uma revisão sistemática da literatura, com seleção rigorosa dos artigos, possuindo registro do protocolo de pesquisa no PROSPERO (CRD42023414107). Além disso, trata-se de um tema recente, pouco conhecido e divulgado. Diante disso, esta revisão auxiliará os profissionais de saúde a orientar os pacientes que apresentem fatores de risco para o desenvolvimento da Síndrome ASIA sobre a implantação de próteses de silicone e outros adjuvantes, além de ser um material de apoio para médicos realizarem diagnóstico precoce e diagnóstico diferencial da Síndrome ASIA em seus pacientes. Por fim, pacientes que têm o desejo de fazerem implantes de silicone poderão se informar por meio deste artigo sobre os fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome e suas comorbidades relacionadas.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome ASIA vem ganhando cada vez mais importância na atualidade por ser uma síndrome recente, intimamente ligada aos crescentes números de exposição dos indivíduos a adjuvantes imunológicos, especialmente o silicone, presente em cirurgias plásticas e outros procedimentos estéticos. Assim, esta revisão sistemática tem sua importância tanto para os pacientes que foram ou serão submetidos à exposição de um adjuvante imunológico (como o implante de silicone), para compreenderem melhor quais fatores de risco possuem e quais enfermidades poderiam desenvolver. Do mesmo modo, pode auxiliar o profissional da saúde na compreensão dessa tão recente síndrome, corroborando para seu raciocínio clínico de hipóteses diagnósticas, tomada de decisão e conduta terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALIJOTAS-REIG, J. *et al.* Autoimmune/inflammatory syndrome (ASIA) induced by biomaterials injection other than silicone medical grade. **Lupus**, v. 21, p. 1326-1334, 2012.

ALIJOTAS-REIG, J. Human adjuvant-related syndrome or autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Where have we come from? Where are we going? A proposal for new diagnostic criteria. **Lupus**, v. 0, p. 1-7, 2015.

ALIJOTAS-REIG, J. *et al.* Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants - ASIA - related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. **Immunologic Research**, v. 66, p. 120-140, 2018.

BECERRA-GONZALES, V. *et al.* Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) after a silicone injection. **BMJ Case Reports**, v. 13, ed. 234832, p. 1-2, 2020.

BIRD G. R.; NIESSEN F. B. The effect of explantation on systemic disease symptoms and quality of life in patients with breast implant illness: a prospective cohort study. **Scientific Reports**, v. 12, p. 1-10, 2022.

CARVALHO, J. F.; BARROS, S. M. ASIA ou síndrome de Shoenfeld: uma nova síndrome autoimune? **Revista Brasileira de Reumatologia**, n. 50, v. 5, p. 487-491, 2010.

CHARLES-DE-SÁ, L. *et al.* Perfil da cirurgia de aumento de mama no Brasil. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 34, n. 2, p. 174-186, 2019.

COLARIS, M. J. L. *et al.* Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. **Immunology Research**, p. 1-9, 2016.

COLARIS, M. J. L. *et al.* Vitamin D as a risk factor for the development of autoantibodies in patients with ASIA and silicone breast implants: a cohort study and review of the literature. **Clinical Rheumatology**, v. 36, n. 5, p. 981-993, 2017.

COUTINHO, W. L. **Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia**. 2 ed. São Paulo, Manuel LTDA, 2020.

GALVÃO, T. F.; PANSANI, T. S. A. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 335-342, 2015.

GIOCOMAZZO, C. M. *et al.* Síndrome autoimune induzida por adjuvantes desencadeada por implantes mamários de silicone: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, n. 37, v. 4, p. 485-493, 2022.

ISAPS - International Society of Aesthetic Plastic Surgery. **Pesquisa Internacional sobre Procedimentos Cosméticos e Estéticos**. 2019. Disponível em: <<https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2019/12/ISAPS-Global-Survey-2018-Press-Release-Portuguese.pdf>>. Acesso em: 12 de nov. de 2021.

- ISRAELI, E. *et al.* Adjuvants and autoimmunity. **Lupus**, v. 18, p. 1217-25, 2009.
- JARA, L. J. *et al.* Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). **Immunologic Research**, v. 65, n. 1, p. 8-16, 2017.
- JIRAM, T.; EDUARDO, M.; ALVARO, L. Síndrome autoimune/autoinflamatório inducido por adjuvantes (ASIA). **Revista Médica MD**, v. 7, n. 3, p. 170-181, 2016.
- LIU X. *et al.* Comparison of the Postoperative Incidence Rate of Capsular Contracture among Different Breast Implants: A Cumulative Meta-Analysis. **PloS One**, v. 10, n. 2, p. 1-18, 2015.
- LOPES, F. S. C. **Estudo da prevalência de doenças autoimunes não-tireoidianas e da positividade dos auto-anticorpos relacionados ao diabetes mellitus tipo 1 e à doença celíaca em pacientes pediátricos e adultos com tireoidite autoimune e sua correlação com parâmetros clínicos.** 2018. 72 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Universidade de Brasília, Brasília, 2018.
- MAIJERS, M. C. *et al.* Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. **The Journal of Medicine**, v. 71, n. 10, p. 534-540, 2013.
- MIRANDA, R. E. O explante em bloco de prótese mamária de silicone na qualidade de vida e evolução dos sintomas da síndrome ASIA. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 35, p. 427-31, 2020.
- MISERÉ, R. M. L. *et al.* The prevalence of self-reported health complaints and health-related quality of life in women with breast implants. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 4, n. 6, p. 661-8, 2021.
- MOLINA, V.; SHOENFELD Y. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. **Autoimmunity**, v. 38, n. 3, p. 235-45, 2005.
- PELLEGRINO, P. *et al.* The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems. **Immunology Research**, v. 61, p. 90-96, 2015.
- PERRICONE, C.; ALESSANDRI, C.; VALESINI, G.; 'ASIA' - autoimmune/ inflammatory syndrome induced by adjuvants: even and odd. **Reumatismo**, v. 63, n. 2, p. 63-6, 2011.
- PERRICONE, C. *et al.* Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. **Journal of Autoimmunity**, v. 47, p. 1-16, 2013.
- RUYER-THOMPSON, M. *et al.* The Downside of Beauty: ASIA Syndrome Associated with Local Silicone Injections: A Literature Review. **Immunome Research**, v. 17, n. 7391, p. 1-7, 2021.
- SCANZI, F., *et al.* Are the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) and the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) related to each other? A case-control study of environmental exposures. **Immunology Research**, p. 1-7, 2017.

SHOENFELD, Y.; AGMON-LEVIN N. 'ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. **Journal of Autoimmunity**, v. 36, p. 4-8, 2011.

SILVA, D. N. *et al.* Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA) after Silicone Breast Augmentation Surgery. **Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open**, v. 5, n. 9, p. 1-3, 2017.

TERVAERT, J. W. C. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): a new flame. **Autoimmunity Reviews**, v. 17, n. 12, p. 1259-64, 2018.

TERVAERT, J. W. C. *et al.* Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. **Autoimmunity Reviews**, v. 22, p. 1-12, 2023.

TERVAERT, J. W. C.; KAPPEL, R. M. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): A frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). **Immunology Research**, v. 56, p. 293-98, 2013.

VALENTE, D. S. *et al.* Risk factors for explantation of breast implants: a cross-sectional study. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 41, n. 8, p. 923-8, 2021.

VERA-LASTRA, O. *et al.* Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). **Lupus**, v. 21, p. 128-35, 2012

WATAD, A. *et al.* Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. **Clinical Immunology**, v. 203, p. 1-8, 2019.

WATAD, A. *et al.* The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. **Clinical Rheumatology**, v. 37, p. 483-93, 2017.

WATAD, A.; SHARIF, K.; SHOENFELD, Y. The ASIA syndrome: basic concepts. **Mediterranean Journal of Rheumatology**, n. 28, v. 2, p. 64-9, 2017.

WOZNIAK-ROSZKOWSKA, E. *et al.* Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement with polyacrylamide hydrogel: a study in Poland. **Rheumatology International**, v. 40, p. 1851-56, 2020.

ZAFRIR, Y. *et al.* Autoimmunity following Hepatitis B vaccine as part of the spectrum of 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants' (ASIA): analysis of 93 cases. **Lupus**, v. 21, p. 146-152, 2012.