



# Síndrome autoimune induzida por adjuvantes desencadeada por implantes mamários de silicone: revisão sistemática

## *Adjuvant-induced autoimmune syndrome triggered by silicone breast implants: systematic review*

CAIO MUNARETTO  
GIACOMAZZO<sup>1\*</sup>  
CAROLINE NODA SAKAI<sup>1</sup>  
RAYANE MERLLY GANDOLFI  
DE ARAUJO<sup>1</sup>  
MARIA CECILIA CLOSS ONO<sup>1</sup>  
ALFREDO BENJAMIN  
DUARTE-DA-SILVA<sup>1</sup>  
RENATO DA SILVA FREITAS<sup>1</sup>

### ■ RESUMO

A síndrome autoimune induzida por adjuvantes (ASIA) e seus critérios diagnósticos foram descritos por Shoenfeld em 2011, relacionando sintomas de autoimunidade a adjuvantes, como o silicone, presente em próteses mamárias. Essa revisão sistemática objetivou reunir dados da literatura sobre a sintomatologia, a incidência e os tratamentos propostos para ASIA causada por implantes mamários de silicone (IMS). Foram realizadas pesquisas nas bases de dados PubMed, LILACS, Embase e Cochrane, utilizando os descritores “Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants”, “Breast implant” e “Silicone Implant Incompatibility Syndrome”. A estratégia de busca gerou 95 artigos, dos quais 20 foram incluídos na revisão. São as três as principais teorias sugeridas pelos autores para explicar o desenvolvimento da síndrome: predisposição genética, silicone bleeding e a formação de uma cápsula periprótese. As manifestações clínicas mais frequentemente descritas incluem fadiga crônica, artralgia, mialgia, distúrbios cognitivos e do sono. Não há consenso sobre os achados laboratoriais e os fatores de risco associados, além disso, estudos recentes propõem a ampliação dos critérios diagnósticos inicialmente descritos. O tratamento adequado permanece controverso, envolvendo desde o uso de medicações até o explante da prótese. Apesar dos artigos revisados sugerirem a existência da ASIA relacionada aos IMS, sua fisiopatologia precisa é desconhecida, os sintomas relatados são inespecíficos e o tempo entre a exposição e o surgimento das manifestações é incerto. Por meio dessa revisão sistemática, conclui-se que, até o presente momento, não existem evidências científicas suficientes para estabelecer a causalidade do desenvolvimento da síndrome autoimune induzida por adjuvantes decorrente de implantes mamários de silicone.

**Descritores:** Implante mamário; Elastômeros de silicone; Adjuvantes imunológicos. Autoimunidade; Revisão sistemática.

### ■ ABSTRACT

Adjuvant-induced autoimmune syndrome (ASIA) and its diagnostic criteria were described by Shoenfeld in 2011, relating symptoms of autoimmunity to adjuvants, such as silicone, present in breast implants. This systematic review aimed to gather data from the literature on symptomatology, incidence and proposed treatments for ASIA caused by silicone breast implants (SBI). Searches were carried out in PubMed, LILACS, Embase and Cochrane databases, using the descriptors “Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants,” “Breast implant,” and “Silicone Implant Incompatibility Syndrome.” The search strategy generated 95 articles, of which 20 were included in the review. The authors suggest three main theories to explain the development of the syndrome: genetic predisposition, silicone bleeding and the formation of a periprosthetic capsule. The most frequently described

Instituição: Universidade Federal do Paraná, Curso de Medicina, Curitiba, PR, Brasil.

Artigo submetido: 26/8/2021.  
Artigo aceito: 13/12/2021.

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.5935/2177-1235.2022RBCP626-pt

<sup>1</sup> Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

clinical manifestations include chronic fatigue, arthralgia, myalgia, and cognitive and sleep disorders. There is no consensus on laboratory findings and associated risk factors; recent studies propose expanding the diagnostic criteria initially described. Adequate treatment remains controversial, ranging from medications to prosthesis explantation. Although the reviewed articles suggest the existence of ASIA related to SBI, its precise pathophysiology is unknown, the symptoms reported are nonspecific, and the time between exposure and the onset of manifestations is uncertain. This systematic review concludes that, to date, there is not enough scientific evidence to establish the causality of the development of adjuvant-induced autoimmune syndrome resulting from silicone breast implants.

**Keywords:** : Breast implants; Silicone elastomers; Adjuvants, immunologic; Autoimmunity; Systematic Review.

## INTRODUÇÃO

Implantes mamários de silicone (IMS) são utilizados na prática médica desde 1962, em cirurgias reconstrutivas e estéticas<sup>1</sup>. Por muito tempo, o silicone foi considerado uma substância biologicamente inerte e inofensiva<sup>2</sup>. No entanto, nos últimos anos, a apresentação de uma série de sintomas de doenças autoimune em comum por pacientes com implante mamário fez com que autores correlacionassem os sintomas à presença do implante. Em 1964, Miyoshi já havia descrito essa associação<sup>3</sup> e, mais recentemente, em 2011, Schoenfeld & Agmon-Levin<sup>4</sup> descreveram e propuseram critérios para o que chamaram de síndrome autoimune induzida por adjuvantes (Autoimmune syndrome induced by adjuvants – ASIA)<sup>4</sup>.

A ASIA envolve um grupo de doenças imunomediadas relacionadas à exposição prévia a adjuvantes. Entre as doenças estão a síndrome da guerra do Golfo, relacionada ao esqualeno; a miofascíte macrofágica, relacionada ao hidróxido de alumínio; e a siliconose, relacionada ao silicone, que está presente nas próteses mamárias e em outros materiais frequentemente utilizados na prática médica. O surgimento da síndrome se associa à interação entre fatores ambientais, a exposição prévia a adjuvantes, a indução de autoimunidade e perda da tolerância imune em indivíduos geneticamente predispostos<sup>2,4</sup>.

Os critérios diagnósticos para ASIA propostos por Schoenfeld & Agmon-Levin incluem, como critérios maiores, a exposição a estímulos externos, como adjuvantes, o posterior aparecimento de sintomas clínicos de doenças autoimunes que envolvem os sistemas músculo esquelético, articular e nervoso, a melhora dos sintomas após a remoção do agente causal e apresentação de biópsia típica dos órgãos envolvidos. E, como critérios menores, a presença de autoanticorpos, de determinados antígenos leucocitários humanos (HLA), o envolvimento de doenças autoimunes e outras manifestações clínicas<sup>1</sup>.

## OBJETIVO

O objetivo desse trabalho foi, por meio de uma revisão sistemática da literatura médica, reunir informações sobre a ASIA em pacientes com implantes mamários de silicone, compilando dados sobre fisiopatologia, sintomatologia e tratamentos disponíveis atualmente.

## MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão sistemática do tema para obter a melhor evidência disponível. O protocolo PRISMA<sup>5</sup> não pode ser seguido, pois muitos dos artigos relevantes ao assunto não eram revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados.

Artigos foram obtidos por meio de buscas nas bases de dados PubMed, Cochrane, LILACS e Embase. Os descritores de pesquisa foram utilizados na seguinte sistematização: (Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants) AND ((Breast implant) OR (Silicone Implant Incompatibility Syndrome)). A busca não foi limitada pela data da publicação, idioma ou desenho de estudo.

Os critérios de inclusão abrangiam estudos publicados em periódicos indexados, que abordassem o tema de ASIA associada a Implantes mamários de silicone ou síndrome de incompatibilidade ao implante de silicone. Critérios de exclusão eram: (i) Estudos que tratassem de linfoma ou outras neoplasias; (ii) Estudos em modelos animais; (iii) Tipo do estudo: relatos de caso ou série de casos com menos de três casos; (iv) Idioma: estudo não disponível em inglês, espanhol ou português; (v) Estudo não publicados ou em fase de pré-publicação; (vi) Síndrome ASIA causada por outro tipo de adjuvante; (vii) Implantes mamários de outros materiais que não silicone.

Após a busca nas bases de dados, todos os artigos encontrados foram triados inicialmente a partir de seus títulos. Foram incluídos para análise os estudos cujos títulos permeavam os temas de ASIA e implantes

mamários ou SIIS e artigos duplicados foram excluídos. Em seguida, os artigos selecionados tiveram seus resumos lidos, aqueles que preenchessem os critérios de inclusão, e não se enquadrassem em critérios de exclusão, foram mantidos. Por fim, os artigos foram lidos na íntegra, os adequados foram selecionados para revisão da literatura. A triagem e a seleção dos artigos foram realizadas por três pesquisadores independentes e, para a exclusão de qualquer artigo, foi necessária a concordância entre eles. A busca não foi limitada pela data da publicação, idioma ou desenho do estudo, tendo sido avaliados todos os artigos do tema publicados até março de 2021, quando ocorreu o processo de seleção dos artigos.

O presente estudo dispensa aprovação em Comitê de Ética e aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pois se trata um estudo secundário, que não envolve testes em pacientes, dados obtidos diretamente de pacientes e testes em modelos animais.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estratégia de busca gerou 95 artigos, sendo 28 artigos repetidos. Ao final, 20 artigos (21%) foram selecionados (Figura 1), a partir da busca em base de dados para a revisão de literatura (Anexo 1).

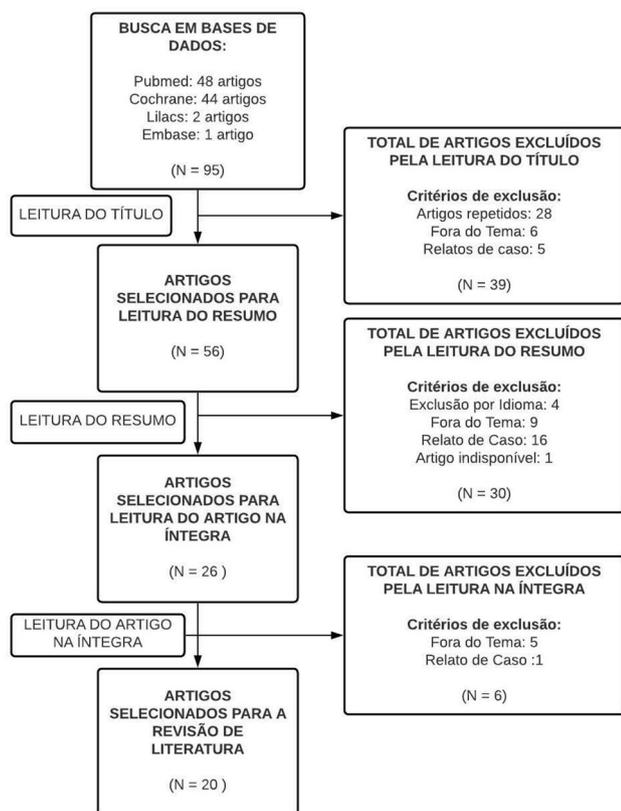


Figura 1. Fluxograma da busca e seleção de artigos.

## Fisiopatologia

Adjuvantes são substâncias capazes de aumentar a resposta imune antígeno específica, para isso, eles mimetizam moléculas preservadas ao longo da evolução, ligando-se a receptores e potencializando a atividade de células apresentadoras de antígenos<sup>3,4</sup>.

A síndrome de incompatibilidade ao implante de silicone e as demais doenças englobadas pela ASIA compartilham um plano de fundo comum: a predisposição genética de indivíduos acometidos em desenvolver autoimunidade após a exposição aos adjuvantes<sup>3,6</sup>.

A patogênese que leva à autoimunidade após o implante de IMS ainda não está clara, mas alguns mecanismos plausíveis já foram propostos. A expressão dos antígenos HLA-DRB1 e HLA-DQB1 parece estar ligada ao aparecimento de autoimunidade em pacientes com prótese mamária<sup>6</sup>. Além disso, é possível que a SIIS esteja relacionada ao fenômeno de silicone bleeding, no qual moléculas de silicone atravessam os limites do implante e podem ser dispersadas pelo organismo mesmo com uma prótese íntegra<sup>7</sup>. O silicone bleeding também pode transformar a reação de corpo estranho que é esperada na formação da cápsula periprótese, após a inserção do implante, em um processo inflamatório crônico<sup>8</sup>.

As moléculas de silicone desencadeiam um processo inflamatório, que consiste na captura das partículas por macrófagos, desencadeando a produção de citocinas e espécies reativas de oxigênio (EROS). A posterior apoptose dessas células libera as partículas, reiniciando o processo. Outro mecanismo é a produção de interleucina (IL)- 17, que estimula intensa migração de neutrófilos, a secreção de enzimas e EROs. Ademais, o transporte de partículas contendo silicone para linfonodos pode resultar em efeito adjuvante<sup>7-9</sup>.

Em indivíduos normais, a formação da cápsula periprótese depende da produção do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e do fator de crescimento tecidual  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), produzidos por macrófagos e linfócitos T. Esses fatores estimulam a multiplicação de fibroblastos e depósito de matriz extracelular, resultando na formação da cápsula e consequente reação fibrótica. Já em indivíduos predispostos, a ativação contínua de macrófagos e o predomínio de linfócitos T helper 17 em relação a linfócitos T reguladores, se associam à cronicidade das reações inflamatórias e a autoimunidade<sup>8</sup>.

Outra teoria sugere a participação de agentes infecciosos como gatilhos para o desenvolvimento de respostas imunomediadas patológicas aos adjuvantes. Nela, o efeito adjuvante das moléculas microbianas, pela ativação não antígenica do sistema imune e pela expressão de diversas citocinas regulatórias, pode deflagrar a doença<sup>3</sup>.

## Manifestações clínicas

Tipicamente, a fadiga crônica é o sintoma mais prevalente, acometendo até 98% dos pacientes<sup>10,11</sup>. A manifestação pode estar presente desde o despertar e não melhorar após o descanso, comprometendo as atividades diárias<sup>1,12</sup>. Existem, porém, discordâncias na literatura, um estudo recente mostrou prevalência menor em pacientes com IMS em relação a um grupo controle (18,2% vs. 47,7%,  $p=0,03$ )<sup>13</sup>.

Distúrbios de sono são queixas frequentes, envolvendo tanto o início quanto a manutenção do sono. Essa manifestação, que pode atingir até 78% dos casos<sup>10</sup>, associa-se ao distúrbio cognitivo e alterações de memória, comumente relatadas na síndrome<sup>1,12</sup>.

Artrite e artralgia podem estar presentes como sintomas precoces da síndrome<sup>1,12</sup>. Os estudos divergem quanto a sua prevalência, variando entre 31,8% e 91%<sup>10,13,14</sup>. Na maioria dos casos, há rigidez matinal com duração superior a uma hora<sup>1,12</sup>.

Ademais, até 90% dos pacientes podem apresentar mialgia ou fraqueza muscular, com alterações de eletromiografia em até 53% dos casos<sup>1,12</sup>. Novamente existem divergências entre as publicações, um estudo realizado na Argentina apontou este sintoma como menos frequente em pacientes com IMS do que em seu grupo controle (18,2% vs. 75%,  $p<0,0001$ )<sup>13</sup>.

Xerostomia e xeroftalmia são outras queixas importantes, chegando a acometer 75% dos pacientes<sup>1,3,8</sup>. Desenvolvem o fenômeno de Raynaud entre 30-50% dos pacientes, em alguns casos também há alteração na capilaroscopia ungueal<sup>1,3,10,12</sup>.

Manifestações alérgicas, como prurido nasal e ocular, rinorreia, espirros, tosse e sintomas cutâneos, são relatadas em 50-80% das pacientes<sup>1,10,12</sup>.

Sintomas menos frequentes relacionados à ASIA incluem: febre, sintomas do trato respiratório, cistite recorrente, livedo reticular, alopecia e desordens do trato gastrointestinal<sup>1,10,12,14</sup>.

Alguns estudos sugerem correlação de ASIA com outras desordens reumatológicas, como fibromialgia e artrite reumatoide<sup>11,13,15</sup>, em maior frequência, mas também com lúpus, esclerodermia, Sjögren, entre outras<sup>14,16</sup>.

O tempo médio entre a exposição ao IMS e a manifestação dos sintomas não é consensual na literatura, variando entre 4 e 16,1 anos<sup>10,11,13,17</sup>. Existem descrições de casos cujo início dos sintomas ocorreu em apenas um ano após exposição, e outro chegando a 42 anos<sup>10,13,15,17</sup>.

## Achados Laboratoriais

A presença de autoanticorpos é comum na ASIA. O fator antinuclear (FAN) pode ser encontrado em até

56% dos casos<sup>1,3,18</sup>. Outros anticorpos como anti-Ro, anti-La, anti-dsDNA, anti-Scl-70, anticardiolipina, anticorpo do peptídeo citrulinado cíclico, fator reumatoide IgM, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos podem ser encontrados, embora em menor frequência<sup>1,18</sup>.

Alelos específicos do HLA, como o HLA-DRB1 e HLA-DQB1, que estão constantemente relacionados a doenças reumatológicas, são encontrados com frequência nos portadores da ASIA<sup>17</sup>.

A deficiência de vitamina D é descrita em alguns estudos e pode estar presente em até 50% dos pacientes portadores da síndrome<sup>1,12,19</sup>.

## Crítérios Diagnósticos

Em seu trabalho original, Shoenfeld sugeriu o uso de critérios maiores e menores para o diagnóstico de ASIA (Quadro 1).

## Fatores de risco

Os fatores de risco que predispõem ao surgimento da síndrome ainda não estão bem elucidados na literatura. Acredita-se que os pacientes que tenham doenças autoimune previamente documentadas, principalmente as relacionadas ao HLA-DRB1 e ao gene PTPN22, e os com predisposição familiar para desenvolver doenças autoimune<sup>6,11</sup>, sejam mais acometidos pela síndrome<sup>1,11</sup>.

Estudos sugerem que pacientes com histórico de atopia também parecem ter uma maior predisposição ao desenvolvimento da ASIA<sup>1,2,11</sup>. Episódios prévios de reação autoimune a adjuvantes, como os ocorridos após imunização com vacinas contendo adjuvantes<sup>2,20</sup>, e alguns fatores ambientais como tabagismo e obesidade são citados como possíveis fatores de risco<sup>1</sup>.

## Tratamento

Não existe um tratamento medicamentoso que cure a síndrome, porém algumas medicações como os corticosteroides, a hidroxicloroquina, a minociclina e a doxiciclina podem ajudar na redução dos sintomas<sup>1,12</sup>.

Nos pacientes que apresentam sintomas alérgicos, o uso de antialérgicos pode contribuir com a melhora do quadro. Naqueles com deficiência de vitamina D, é preconizada a reposição da vitamina<sup>1</sup>. Pacientes que fumam também devem ser orientados a cessar o tabagismo<sup>1</sup>. Os portadores da síndrome que manifestam sintomas relacionados à fibromialgia, devem ser encorajados a praticar atividades físicas<sup>1</sup>.

O explante do silicone pode ser aconselhado nos pacientes com múltiplas queixas e refratários aos tratamentos medicamentosos. Estudos comprovam que 60 a 80% das pacientes apresentam melhora dos

**Quadro 1.** Critérios diagnósticos de Shoenfeld.

| Critérios Maiores  |   |
|--|---|
| Exposição a um estímulo externo (silicone, infecção, vacina) anterior às manifestações | Aparecimento de manifestações típicas:                              |
| o Mialgia, miosite, ou fraqueza muscular   |   |
| o Fadiga crônica, sono não-reparador, distúrbios do sono                               |   |
| o Manifestações neurológicas (especialmente associadas à desmielinização)              |   |
| o Déficit cognitivo, perda de memória  |   |
| o Pirose, xerostomia   |   |
| Melhora após a remoção do fator externo  |   |
| Achados histológicos dos órgãos envolvidos que sugeriram autoimunidade                 |   |
| Critérios Menores  |   |
| Surgimento de autoanticorpos ou anticorpos contra o adjuvante suspeitado               | Outras manifestações clínicas (ex. síndrome do intestino irritável) |
| HLA específico (ex. HLA DRB1, HLA DQB1)  | Envolvimento de outra doença autoimune                              |

sintomas, principalmente da fadiga, artralgia e mialgia, após a retirada da prótese mamária<sup>1,6,10,12,14,21</sup>. Acredita-se que pacientes que não apresentam melhora dos sintomas após a retirada do implante de silicone têm o material espalhado por todo o corpo<sup>1</sup>.

**Limitações do estudo**

A descrição recente da ASIA, somada à ausência de consenso sobre a existência dessa entidade torna escassos os estudos sobre o tema. A busca nas bases de dados não foi capaz de incluir estudos de alta evidência científica, como os ensaios clínicos e as metanálises. Ao mesmo tempo, os estudos incluídos na revisão foram em sua maioria realizados em centros especializados de imunologia e reumatologia, podendo assim gerar um viés de seleção e comprometer a validade externa. O longo tempo entre o implante e manifestação dos sintomas permite a existência de um viés de confusão, em que o gatilho da autoimunidade poderia ser a exposição a outro adjuvante, que não o IMS. A exclusão de artigos por idioma pode limitar o acesso a conhecimentos relevantes.

**CONCLUSÃO**

Considerando que os implantes mamários de silicone são amplamente utilizados na cirurgia plástica, tanto nas mamoplastias de aumento quanto nas reconstruções mamárias, a síndrome autoimune induzida por adjuvantes torna-se um tema de grande relevância.

O caráter autoimune, o amplo espectro de sintomas e o tempo variável entre o implante de silicone e as manifestações clínicas tornam o diagnóstico da ASIA impreciso.

Além disso, a fisiopatologia e os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da síndrome

permanecem incertos. O histórico de doenças autoimunes prévias foi o fator de risco mais prevalente nos estudos revisados, no entanto, não se sabe se a ASIA atua como agravante ou gatilho para o desenvolvimento de sintomas de autoimunidade.

O diagnóstico da ASIA através dos critérios propostos por Shoenfeld carecem de consenso e validação no meio acadêmico, bem como o tratamento definitivo, pois mesmo o explante da prótese não se mostrou eficaz para todos os pacientes.

Conclui-se que, apesar de alguns indícios, a correlação entre implantes mamários de silicone e síndrome de autoimunidade induzida por adjuvantes não pode ser confirmada, sendo necessários mais estudos de alta evidência científica.

**COLABORAÇÕES**

- CMG** Análise estatística, Conceitualização, Concepção e desenho do estudo, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Realização das operações e/ou experimentos, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição.
- CNS** Análise estatística, Conceitualização, Concepção e desenho do estudo, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Realização das operações e/ou experimentos, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição.
- RMGA** Análise estatística, Conceitualização, Concepção e desenho do estudo, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Realização das operações e/ou experimentos, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição.

**MCCO** Aprovação final do manuscrito, Supervisão.

**ABDS** Aprovação final do manuscrito, Supervisão.

**RSF** Aprovação final do manuscrito, Supervisão.

## REFERÊNCIAS

- Cohen Tervaert JW, Colaris MJ, van der Hulst RR. Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: myth or reality. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(4):348-54.
- Goren I, Segal G, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) evolution after silicone implants. Who is at risk? *Clin Rheumatol.* 2015;34(10):1661-6.
- 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.* 2015;24(10):1012-8.
- Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011;36(1):4-8. DOI: 10.1016/j.jaut.2010.07.003
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
- Borba V, Malkova A, Basantsova N, Halpert G, Andreoli L, Tincani A, et al. Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. *Biomolecules.* 2020;10(10):1436.
- Caravantes-Cortes MI, Roldan-Valadez E, Zwojewski-Martinez RD, Salazar-Ruiz SY, Carballo-Zarate AA. Breast Prosthesis Syndrome: Pathophysiology and Management Algorithm. *Aesthetic Plast Surg.* 2020;44(5):1423-37. DOI: 10.1007/s00266-020-01663-9
- Bassetto F, Scarpa C, Vindigni V, Doria A. The periprosthetic capsule and connective tissue diseases: a piece in the puzzle of autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants. *Exp Biol Med (Maywood).* 2012;237(10):1117-22.
- Medina, Ch FM, Calle JA, Ledesma OEG, Echeverry JC. Implantes Mamarios, Eventos Adversos Y Complicaciones Poco Frecuentes: Hallazgos Por Mamografía, Ecografía Y Resonancia Magnética. *Rev Colomb Radiol.* 2016;27(2):4434-40.
- Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res.* 2017;65(1):120-8.
- Khoo T, Proudman S, Limaye V. Silicone breast implants and depression, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in a rheumatology clinic population. *Clin Rheumatol.* 2019;38(5):1271-6.
- Cohen Tervaert JW. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): A new flame. *Autoimmun Rev.* 2018;17(12):1259-64.
- Rojas Tessel R, Alonso Lopez D, Buschiazio E, Juarez R V, Aciar M; Crespo Espindola ME. Prevalence of Rheumatologic Symptoms and Specific Rheumatic Diseases in Patients with History of Breast Implants. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):1217.
- Maijers MC, de Blok CJ, Niessen FB, van der Veldt AA, Ritt MJ, Winters HA, et al. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. *Neth J Med.* 2013;71(10):534-40.
- Lastra OLV, Dominguez MdPC, Jara LJ, Ramirez GM. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants due to silicone breast implant and rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):2111.
- Cohen Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* 2013;56(2-3):293-8.
- Soriano A, Butnaru D, Shoenfeld Y. Long-term inflammatory conditions following silicone exposure: the expanding spectrum of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(2):151-4.
- Shoenfeld Y, Maślińska M. Autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants - ASIA. *Reumatologia.* 2013;51(2):101-7.
- Colafrancesco S, Agmon-Levin N, Perricone C, Shoenfeld Y. Unraveling the soul of autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and treatment adding dowels to the puzzle. *Immunol Res.* 2013;56(2-3):200-5.
- Meroni PL. Autoimmune or auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): old truths and a new syndrome? *J Autoimmun.* 2011;36(1):1-3. DOI: 10.1016/j.jaut.2010.10.004
- Pavlov-Dolijanovic S, Vujasinovic Stupar N. Women with silicone breast implants and autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants: description of three patients and a critical review of the literature. *Rheumatol Int.* 2017;37(8):1405-11.

\*Autor correspondente: **Caio Munaretto Giacomazzo**

R. Padre Camargo, 280, Alto da Glória, Curitiba, PR, Brasil.

CEP: 80060-240

E-mail: caiomunagiaco@gmail.com

**Anexo 1.** Principais características dos artigos selecionados.

| Autor                          | Ano  | Título  | Tipo do artigo    | Achados relevantes   |
|--------------------------------|------|---|-------------------|--|
| Tervaert, J. W. C. et al.      | 2017 | Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: Myth or reality   | Revisão           | Associa IMSs a um grupo de paciente com queixas de fadiga, distúrbios cognitivos, artralgia, mialgia, febre, xeroftalmia e xerostomia. Indica que moléculas de silicones podem migrar do implante pelo corpo, induzindo um processo inflamatório crônico e que o explante do IMS resulta na melhora dos sintomas na maioria dos pacientes.   |
| Goren, I. et al.               | 2015 | Autoimmune/ inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) evolution after silicone implants. Who is at risk?   | Revisão           | Relaciona IMS e autoimunidade, sugerindo meios para identificar indivíduos com maior risco para desenvolver ASIA induzida por silicone e, assim, recomenda evitar o IMS em alguns casos (ex: indivíduos com diagnóstico prévio de doenças autoimunes ou predisposição genética para hiperatividade do sistema imune).  |
| Alijotas-Reig, J.              | 2015 | 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. | Artigo de opinião | Propõe novos critérios diagnósticos para ASIA baseados somente em dados clínicos e laboratoriais objetivos para serem discutidos e validados.  |
| Schoenfeld, Y; Agmon-Levin, N. | 2010 | 'ASIA' - Autoimmune/ inflammatory syndrome induced by adjuvants   | Revisão           | Discute o papel dos adjuvantes na patogênese de doenças imunomediadas.   |
| Borba, V. et al.               | 2020 | Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome.   | Revisão           | Descreve os critérios diagnósticos propostos por Schoenfeld e as manifestações de autoimunidade que podem estar presentes na síndrome. São citados estudos conduzidos pelos próprios autores, que tiveram o achado de anticorpos contra receptores acoplados à proteína G do sistema nervoso autônomo circulantes no soro dos pacientes com ASIA e melhora dos sintomas após o explante do silicone. |
| Caravantes, C. et al.          | 2020 | Breast Prosthesis Syndrome: Pathophysiology and Management Algorithm  | Revisão           | Menciona os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimentos das doenças autoimunes e inflamatórias relacionadas ao silicone, assim como a relação com a variabilidade genética humana.  |
| Basetto, F. et al.             | 2012 | The periprosthetic capsule and connective tissue diseases: A piece in the puzzle of autoimmune/ autoinflammatory syndrome induced by adjuvants                                  | Revisão           | Procura entender os mecanismos imunológicos responsáveis pelo surgimento e desenvolvimento de doenças autoimunes em pacientes com implantes mamários, focando no papel das citocinas em indivíduos suscetíveis.  |

continua...

...continuação

**Anexo I.** Principais características dos artigos selecionados.

| Autor                     | Ano  | Título  | Tipo do artigo           | Achados relevantes   |
|---------------------------|------|---|--------------------------|--|
| Medina, F. M. et al.      | 2016 | Implantes mamários, eventos adversos y complicaciones poco frecuentes: hallazgos por mamografía, ecografía y resonancia magnética.  | Revisão                  | Resume as principais complicações relacionadas às próteses mamárias. Descreve as principais manifestações clínicas da ASIA e possíveis achados que podem ser encontrados em exames de imagem nos pacientes com implante de silicone que manifestam a síndrome.   |
| Colaris, M. J. L. et al.  | 2016 | Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature | Série de casos e Revisão | Compara dois estudos de coorte com casuística de 100 pacientes cada, há um intervalo de 30 anos entre a realização deles. Conclui que o silicone pode ser um estímulo crônico para o sistema imune e que não existem alterações maiores das manifestações clínicas relatadas ao longo das últimas três décadas.  |
| Khoo, T. et al.           | 2019 | Silicone breast implants and depression, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in a rheumatology clinic population              | Caso controle            | Nesse estudo, foram analisados prontuários médicos de pacientes de uma clínica de Reumatologia. Procurou-se nos dados descritos se as pacientes tinham implantes mamários de silicone e comparou-se com um grupo controle, de pacientes da mesma clínica, sem implantes. Em comparação ao grupo controle, as pacientes apresentaram maior incidência de fibromialgia e fadiga crônica. |
| Tervaert, J. W. C. et al. | 2018 | Autoinflammatory/ autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): A new flame                              | Revisão                  | O estudo indica os principais sintomas da ASIA e os relaciona ao processo crônico inflamatório pela reação de corpo estranho ao implante. Também indica a pré-existência de doenças alérgicas como importante fator de risco para o desenvolvimento da síndrome e o explante do silicone como forma de amenizar os sintomas.   |
| Tessel, R. R. et al.      | 2016 | AB0923 Prevalence of Rheumatologic Symptoms and Specific Rheumatic Diseases in Patients with History of Breast Implants.            | Caso controle.           | O objetivo do estudo foi comparar um grupo de pacientes com implantes mamários e um grupo controle de pacientes sem implante. Ambos os grupos estavam em acompanhamento com reumatologistas. As pacientes com implantes mamários apresentaram maior incidência de artrite em relação ao grupo controle.  |
| Majjers, M. C. et al.     | 2014 | Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: A descriptive cohort study                                   | Série de casos           | Indica os principais sinais e sintomas da ASIA e aponta que a maioria das mulheres com a síndrome apresentavam histórico de alergia. Ainda refere que 69% delas têm redução dos sintomas após explante, devendo essa opção ser considerada para as pacientes referidas.  |
| Lastra, O. L. V. et al.   | 2019 | Autoimmune/ inflammatory syndrome induced by adjuvants due to silicone breast implant and rheumatic diseases                        | Série de casos           | Aponta a prevalência de ASIA associada a IMS em 15%. As principais doenças reumatológicas associadas foram esclerose sistêmica, fibromialgia e artrite reumatoide. Foi ainda observada associação de história familiar, alergias e tabagismo nos pacientes com a síndrome.   |
| Tervaert, J. W. C. et al. | 2013 | Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): A frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome).                                  | Série de casos           | O estudo faz uma breve explicação sobre os adjuvantes e os mecanismos imunológicos desencadeados por ele. Pacientes que foram encaminhadas ao Centro Médico da Universidade de Maastricht foram investigados para a presença de próteses mamárias e acompanhadas. De acordo com a sintomatologia apresentada, foram diagnosticadas com ASIA.   |

continua...

...continuação

**Anexo 1.** Principais características dos artigos selecionados.

| Autor                              | Ano  | Título   | Tipo do artigo           | Achados relevantes   |
|------------------------------------|------|--|--------------------------|--|
| Soriano, A. et al.                 | 2014 | Long-term inflammatory conditions following silicone exposure: The expanding spectrum of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)            | Artigo de opinião        | Compila informações sobre a relação do silicone com a autoimunidade, assim como sua provável fisiopatologia pela natureza não completamente inerte do material. Por fim, debate a necessidade de avaliação da predisposição a doenças autoimunes, por genotipagem HLA e rastreamento de doenças reumatológicas, anteriormente a cirurgias com propósito cosmético. |
| Shoenfeld, Y. et al.               | 2013 | Autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants-ASIA.   | Revisão                  | O estudo aborda os diferentes tipos de adjuvantes, o modo como interferem na resposta imunológica e as diferentes manifestações que podem desencadear. Essas manifestações são descritas como fazendo parte de uma única síndrome: ASIA.   |
| Colafrancesco, S. et al.           | 2013 | Unraveling the soul of autoimmune diseases: Pathogenesis, diagnosis and treatment adding dowels to the puzzle  | Artigo de opinião        | Debate a patogênese de doenças autoimunes induzidas por adjuvantes e suas interações com componentes genéticos, defeitos imunes e aponta fatores ambientais e hormonais como possíveis gatilhos.   |
| Meroni, P. L.                      | 2011 | Autoimmune or auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): Old truths and a new syndrome?   | Revisão                  |  |
| Pavlov-Dolijanovic, S.; Stupar, NV | 2017 | Women with silicone breast implants and autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants: description of three patients and a critical review of the literature | Série de casos e Revisão | O artigo questiona se a molécula de silicone é de fato inerte pela ampla sintomatologia e diagnóstico de ASIA realizado nos casos do artigo.   |