

CORRELAÇÃO ENTRE O DESENVOLVIMENTO DA SÍNDROME DE AUTOIMUNIDADE INDUZIDA POR ADJUVANTES (ASIA) COM IMPLANTE MAMÁRIO DE SILICONE: ATUALIZAÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

DA SILVA, Fernanda Sacoman Duarte¹
RAUBER, Rafael²

RESUMO

A Síndrome de Autoimunidade Induzida por Adjuvante (ASIA), proposta por Yehuda Shoenfeld em 2011, caracteriza-se como um conjunto de doenças autoimunes que se manifestam após a exposição a adjuvantes, incluindo o silicone, usado em próteses mamárias. Desde a década de 1960, o silicone é amplamente utilizado em medicina e era considerado biologicamente inerte. No entanto, estudos recentes levantaram a possibilidade de que ele possa desencadear respostas imunes adversas, gerando preocupações sobre sua segurança. Este estudo objetiva avaliar a correlação entre implantes de silicone e a ASIA, através de uma revisão sistemática de artigos nas bases de dados PubMed e LILACS, publicados a partir de 2018. Dos 233 artigos inicialmente encontrados, 12 foram selecionados para análise final, segundo critérios de inclusão e exclusão. Verificou-se que o silicone, ao agir como adjuvante, pode intensificar respostas imunológicas, especialmente em pacientes com predisposição a doenças autoimunes. Os sintomas da ASIA incluem fadiga, dores articulares e distúrbios neurológicos, frequentemente sobrepostos a outras condições autoimunes, o que dificulta o diagnóstico. A remoção das próteses tem sido associada à diminuição dos sintomas em alguns casos, embora a correlação entre ASIA e implantes de silicone ainda não seja plenamente aceita na literatura. Conclui-se que, embora a baixa incidência e a inespecificidade dos sintomas dificultem a definição de um vínculo direto entre ASIA e silicone, os dados disponíveis indicam a necessidade de mais investigações para subsidiar o manejo clínico adequado e orientar futuras pesquisas sobre essa relação.

PALAVRAS-CHAVE: Adjuvantes Imunológicos. Autoimunidade. Doenças Autoimunes. Implante mamário. Síndrome.

CORRELATION BETWEEN THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE SYNDROME INDUCED BY ADJUVANTS (ASIA) AND SILICONE BREAST IMPLANT: A SYSTEMATIC REVIEW UPDATE.

ABSTRACT

The Adjuvant-Induced Autoimmune Syndrome (ASIA), proposed by Yehuda Shoenfeld in 2011, is characterized as a set of autoimmune diseases that manifest after exposure to adjuvants, including silicone, which is used in breast implants. Since the 1960s, silicone has been widely used in medicine and was considered biologically inert. However, recent studies have raised the possibility that it may trigger adverse immune responses, leading to concerns about its safety. This study aims to evaluate the correlation between silicone implants and ASIA through a systematic review of articles from the PubMed and LILACS databases, published since 2018. Of the 233 articles initially found, 12 were selected for final analysis according to inclusion and exclusion criteria. It was found that silicone, acting as an adjuvant, may enhance immune responses, especially in patients with a predisposition to autoimmune diseases. Symptoms of ASIA include fatigue, joint pain, and neurological disorders, often overlapping with other autoimmune conditions, making diagnosis difficult. Removal of the implants has been associated with symptom relief in some cases, although the correlation between ASIA and silicone implants is not yet fully accepted in the literature. In conclusion, although the low incidence and nonspecificity of symptoms make it challenging to define a direct link between ASIA and silicone, the available data suggest the need for further investigations to support proper clinical management and guide future research on this relationship.

KEYWORDS: Adjuvants Immunologic. Autoimmunity. Autoimmune Diseases. Breast Implants. Syndrome.

¹ Acadêmica de medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (FAG). E-mail: fsdsilva@minha.fag.edu.br

² Professor Dr. Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (FAG). E-mail: rafaelr@fag.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Autoimunidade Induzida por Adjuvante (ASIA), definida em 2011 pelo médico Yehuda Shoenfeld, se trata de um grupo de doenças imunomediadas que se manifestam após a exposição a adjuvantes, como o silicone (CASTAÑEDA; SEPÚLVEDA; MÁRQUEZ, 2023). Desde a década de 1960, o silicone tem sido amplamente utilizado na medicina em diversas aplicações, incluindo implantes mamários, sendo inicialmente considerado um material biologicamente inerte (WATAD *et al.*, 2018). Entretanto, ainda não existe uma relação direta estabelecida pela sociedade médica na literatura entre as duas condições, gerando preocupações sobre possíveis reações adversas, incluindo a ASIA.

Nesse sentido, foi objeto de estudo a correlação entre o implante mamário de silicone e o desenvolvimento da Síndrome de Autoimunidade Induzida por Adjuvante (ASIA). Buscando responder ao problema proposto, foi objetivo geral desse estudo, avaliar se há associação entre o desenvolvimento da Síndrome de Autoimunidade Induzida por Adjuvantes e o implante mamário de silicone.

De modo específico, esse estudo buscou analisar os artigos selecionados, observando a associação entre o desenvolvimento da síndrome e o implante de mamário de silicone, reunir os dados coletados e expor nessa pesquisa as conclusões obtidas, a fim de fornecer dados que possam contribuir para uma melhor compreensão acerca do tema, para assim, auxiliar no manejo adequado dessa condição, orientando também, futuras pesquisas na área.

2. DISCUSSÕES

O silicone tem sido um material amplamente utilizado na medicina desde a década de 1960, em diversas áreas de aplicação, como: próteses articulares, válvulas cardíacas, lentes intraoculares, cateteres, procedimentos de reconstrução e estética (MIRANDA, 2020; PERADOTTO *et al.*, 2023). Devido a sua ampla aplicabilidade, por muito tempo foi considerado um material biologicamente inerte, ou seja, que não reagia quimicamente com o organismo e seu meio, sendo incapaz de gerar respostas imunes e inflamatórias (GREENBAUM; HALPERT; DOTAN, 2023). No entanto, devido ao crescente aumento das cirurgias de implante mamário de silicone, estudos mais recentes foram realizados, levantando preocupações acerca da possibilidade de reações adversas, incluindo a Síndrome de Autoimunidade Induzida por Adjuvantes (ASIA) (GIACOMAZZO *et al.*, 2022). A ASIA foi definida pela primeira vez em 2011, como pertencente a um grupo de doenças

imunomediadas caracterizadas por apresentar sintomas semelhantes após a exposição a algum adjuvante (CASTAÑEDA; SEPÚLVEDA; MÁRQUEZ, 2023; WATAD *et al.*, 2018).

Os adjuvantes, por sua vez, são substâncias que podem induzir o sistema imunológico, potencializando uma resposta sem exercer qualquer efeito antigênico específico. Em contrapartida, as síndromes relacionadas a esses adjuvantes são condições imunomediadas que podem surgir após uma estimulação crônica do sistema imunológico, em indivíduos geneticamente predispostos, por agentes com características adjuvantes (GIACOMAZZO *et al.*, 2022; BORBA *et al.*, 2020; ZAHDI *et al.*, 2023). Nos implantes mamários, o silicone pode atuar como adjuvante, aumentando a suscetibilidade a desregulações imune/inflamatórias. Isso ocorre devido ao fato de que “são compostos poliméricos que compartilham uma cadeia de silício-oxigênio com vários grupos laterais orgânicos que podem ser ligados para formar materiais semelhantes à borracha [...]” (WATAD *et al.*, 2018, p.1847). Estudos demonstraram que partículas de silício podem extravasar através da cápsula externa da prótese de silicone após ruptura e, até mesmo, através da membrana íntegra (*gel bleed*) (WATAD *et al.*, 2018).

No entanto, ainda não há um consenso entre os pesquisadores ao estabelecer uma correlação entre a ASIA e os implantes mamários de silicone, tendo em vista a baixa incidência, já que as manifestações clínicas variam fortemente em graus de intensidade, período de aparição dos sinais e sintomas e, até mesmo, da característica de apresentação de cada paciente, podendo, na maioria das vezes, ser sobrepostos com outras condições autoimunes ou inflamatórias. Os pacientes com maior predisposição para desenvolver a síndrome ASIA são aqueles que têm histórico ou relatos familiares de doenças autoimunes, além de condições como alergias, doenças atípicas e deficiência de vitamina D. Esses fatores podem aumentar a suscetibilidade do indivíduo a uma resposta imunológica exagerada após a exposição a adjuvantes, facilitando o aparecimento da síndrome (MIRANDA, 2020; ZAHDI *et al.*, 2023).

Considerando essa complexidade na identificação dessa condição e dos fatores predisponentes, é crucial compreender os sintomas clínicos associados à síndrome ASIA. Para uma melhor compreensão, os achados clínicos foram separados de acordo com suas localizações, “os sintomas sistêmicos podem ser subdivididos em três categorias: manifestações neurológicas/músculo-esqueléticas, manifestações imunológicas e manifestações vasculares” (TERVAERD *et al.*, 2024, p.2). Os sintomas relatados com maior frequência são: fadiga, distúrbio do sono, mialgias e artralgias, sinais de disautonomia, síndrome do intestino irritável, pirose, xerostomia, xeroftalmia, inchaço e sensibilidade nos linfonodos, sintomas alérgicos, alopecia, manifestações neurológicas, depressão, problemas de memória, palpitações e hipotensão ortostática (TERVAERD *et al.*, 2024; HALPERT; AMITAL; SHOENFELD, 2022; WATAD *et al.*, 2019).

Dada a diversidade desses sintomas, a definição de critérios diagnósticos foi proposta por Shoenfeld. Estes são divididos em maiores e menores e pode-se considerar um diagnóstico positivo quando a paciente apresenta dois dos critérios maiores ou um critério maior e mais dois critérios menores, com base no quadro apresentado a seguir (ZAHDI; TREVISANI; DE SOUZA, 2023).

Quadro 2 – Critérios para Diagnósticos de Shoenfeld

Critérios maiores:
<ul style="list-style-type: none">• Exposição a um estímulo externo (infecção, vacina, silicone, adjuvante) antes das manifestações clínicas• Aparecimento de uma das manifestações clínicas abaixo:<ul style="list-style-type: none">- Mialgia, miosite ou fraqueza muscular;- Artralgia e/ou artrite;- Fadiga crônica, sono não reparador ou distúrbio do sono;- Manifestações neurológicas (especialmente associadas com desmilenização);- Alteração cognitiva, perda de memória;- Febre, boca seca.• A remoção do agente iniciador induz melhora• Biópsia típica dos órgãos envolvidos
Critérios menores:
<ul style="list-style-type: none">• Aparecimento de autoanticorpos dirigidos contra o adjuvante suspeito• Outras manifestações clínicas (ex.: síndrome do cólon irritável)• HLA específicos (ex.: HLA DRB1, HLADQB1)• Surgimento de uma doença autoimune (ex.: esclerose múltipla, esclerose sistêmica)

Fonte: Adaptado de Zahdi *et al.* (2023).

No que se refere ao tempo de desenvolvimento das manifestações clínicas, há uma divergência entre autores. Segundo Zahdi *et al.* (2023), de modo geral, os estudos demonstraram que os sintomas têm início de 1 mês a 39 anos após a cirurgia de implante de silicone. A mesma autora reforça o argumento, afirmando em seu estudo que os sintomas têm seu aparecimento no intervalo de 1 semana até 60 meses após a cirurgia de implante. Os resultados de exames de rotina realizado com pacientes sintomáticas foram considerados normais. No entanto, tomografia computadorizada e ressonância magnética apresentaram acúmulo de componentes do silicone nos gânglios linfáticos. (ZAHDI; TREVISANI; DE SOUZA, 2023).

O tratamento dependerá de qual tipo de manifestação clínica a paciente virá apresentar, podendo ser medicamentoso, lançando mão de fármacos como corticosteróides, hidroxicloroquina, minociclina e doxiciclina, que auxiliam na redução dos sintomas, mas não na cura, e o tratamento cirúrgico, recomendado às pacientes com múltiplas queixas e que não obtiveram melhora com o

tratamento medicamentoso (GIACOMAZZO; SAKAI; DE ARAUJO, 2022). Relatos indicam que cerca de 14 meses após a retirada da prótese de silicone, os sintomas tendem a diminuir consideravelmente ou até desaparecer. Esse processo, conhecido como 'desinibição', é um sinal relevante no diagnóstico da ASIA (Síndrome de Resposta Autoimune/Inflamatória Induzida por Adjuvantes). A redução da resposta autoimune ocorre porque o agente desencadeante da reação anormal, no caso a prótese, foi removido. Assim, a melhora ou desaparecimento dos sintomas após a remoção da prótese desempenha um papel fundamental na identificação da causa da síndrome. (ZAHDI; TREVISANI; DE SOUZA, 2023; TERVAERT *et al.*, 2023).

3. METODOLOGIA

A estratégia de pesquisa utilizada neste trabalho é a Revisão Sistemática que consiste na reunião e análise de artigos com as temáticas de autores distintos, objetivando a síntese das evidências disponíveis sobre um tema específico. Além disso, a revisão sistemática permite uma maior abrangência de resultados relevantes, reduzindo a limitação da conclusão a somente poucos artigos (SAMPAIO; MANCINI, 2007). A coleta de dados foi realizada a partir de pesquisa em quatro bases de dados: PubMed e LILACS, utilizando como palavras-chaves os termos “Síndrome ASIA” e “Síndrome Shoenfeld Silicone”.

Em relação aos critérios de inclusão, foram incluídos na pesquisa os artigos que abordaram o tema ASIA e sua relação com implantes mamários de silicone e que estejam disponíveis nos idiomas: português, espanhol e inglês. A busca foi limitada para artigos publicados e disponíveis a partir do ano de 2018 até a conclusão desta pesquisa. Em se tratando dos critérios de exclusão, foram excluídos da pesquisa artigos que abordavam o tema ASIA, mas que não estavam relacionados à implantes mamários de silicone. Além disso, estudos não publicados, em fase de pré-publicação ou que não estejam disponíveis nos idiomas selecionados, também foram excluídos da pesquisa.

4. ANÁLISES E DISCUSSÕES DOS RESULTADOS

A primeira etapa desta Revisão Sistemática foi a formulação da pergunta de pesquisa que, no escopo desta pesquisa foi: **Há uma correlação entre o implante mamário de silicone e o desenvolvimento da Síndrome de Autoimunidade Induzida por Adjuvante (ASIA)?** Na sequência, foi realizada a localização dos artigos e detalhamento do processo de busca. Após essas duas etapas, foi realizada uma avaliação crítica dos estudos, a fim de selecionar os artigos mais relevantes para possibilitar um melhor refino a coleta dos dados. Por fim, foi realizada a análise e

discussão dos dados para possibilitar a interpretação e análise crítica, que foi utilizada para estabelecer o debate sobre o tema. O quadro a seguir apresenta um resumo do processo de busca e seleção de artigos sobre "Síndrome ASIA" e "Síndrome de Shoenfeld Silicone" nas duas bases de dados selecionadas:

Quadro 1 – Processo de busca e quantidade obtida

	LILACS	PubMed
Busca	Síndrome ASIA	Síndrome Shoenfeld Silicone
Artigos encontrados	167 resultados	66 resultados
Seleção a partir do título	157 artigos excluídos	30 artigos excluídos
Artigos pagos	-	19 artigos excluídos
Artigos retratados	-	3 artigos excluídos
Seleção a partir do ano de publicação	3 artigos excluídos	5 artigos excluídos
Seleção a partir da leitura do resumo	-	1 artigo excluído
Seleção a partir da leitura do artigo na íntegra	2 artigos excluídos	1 artigo excluído
Artigos selecionados	5 artigos selecionados	7 artigos selecionados
TOTAL: 12 artigos		

Fonte: Elaborado pela autora (2024)

Após todas essas etapas de refinamento, restaram 12 artigos considerados relevantes para o tema, sendo 5 provenientes da LILACS e 7 da PubMed. Esse processo de seleção foi importante para garantir que apenas artigos que possuíssem relevância e qualidade fossem incluídos na revisão, excluindo aqueles que não atendiam aos critérios ou tinham algum tipo de restrição.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa buscou avaliar se há correlação entre o desenvolvimento da Síndrome de Autoimunidade Induzida por Adjuvantes (ASIA) e o implante mamário de silicone. Descobriu-se que o silicone, amplamente utilizado em implantes mamários, pode atuar como um adjuvante, aumentando a suscetibilidade a reações imunológicas adversas. Os sintomas da ASIA são diversos e podem se manifestar anos após a exposição, dificultando o diagnóstico. No entanto, a dificuldade em estabelecer uma correlação entre a ASIA e os implantes de silicone reside principalmente na baixa incidência da síndrome e na inespecificidade dos sintomas apresentados. Muitos dos sinais clínicos,

como fadiga, dor articular e distúrbios neurológicos, são comuns a diversas condições autoimunes e inflamatórias, o que torna o diagnóstico desafiador.

REFERÊNCIAS

- BORBA V, MALKOVA A, BASANTSOVA N, HALPERT G, ANDREOLI L, TINCANI A, et al. Classical Examples of the Concepto f the ASIA Syndrome. *Biomolecules* 2020, 10, 1436.
- CASTAÑEDA YAM, SEPÚLVEDA OAB, MÁRQUEZ DV. Síndrome de ASIA: revisión sistemática de literatura. *REVCOG* 2023;27(3):81-94.
- GIANCOMAZZO CM, SAKAI CN, DE AAUJO RMG, ONO MCC, DA SILVA ABD, FREITAS RS. Síndrome autoimunidade induzida por adjuvantes desencadeada por implantes mamários de silicone: revisão sistemática. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2022; 37(4): 485-493.
- GREENBAUM A, HALPERT G, DOTAN A, SHIVATZKI S, HEIDECKE H, NEEMAN RK, EHRENFELD M, et al. The Prevalence of Hearing Impairments in Women with Silicone Breast Implants. *Diseases*. 2023, 11,31.
- HALPERT G, AMITAL H, SHOENFELD Y. Silicone Breast Illness as a Classical Example of Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvant (ASIA). *IMAJ* 2022; 24: 357-359.
- MIRANDA RE. O explante em bloco de prótese mamária de silicone na qualidade de vida e evolução dos sintomas da síndrome ASIA. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2020;35(4):427-431.
- PERADOTTO B, MICHELETTI VCD, PIEROTTO AAS, CARVALHO KOR, BATISTA MEP, ARAÚJO BLR, et al. Síndrome autoimunidade induzida por adjuvantes (ASIA): sinais e sintomas experienciados por mulheres. *REV. SOBECC, SÃO PAULO*. 2023;28:E2328874.
- SAMPAIO, RF, MANCINI, MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 2007, 11(1), 83-89.
- TERVAERT JWC, MARTINEZ-LAVIN M, JARA LJ, HALPERT G, WATAD A, AMITAL H, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. *Autoimmun. Rev.* 22 (2023) 103287.
- TERVAERT JWC, SHOENFELD Y, CRUCIANI C, SCARPA C, BASSETTO F. Breast implant illness: Is it causally related to breast implants?. *Autoimmun. Rev.* 23 (2024) 103448.
- WATAD A, BRAGAZZI NL, MCGONAGLE D, ADAWI M, BRIDGEWOOD C, DAMIANI G, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insight from an analysis of 500 cases. *Clin. Immunol.* 2019. 203: 1-8.
- WATAD A, ROSENBERG V, TIOSANO S, TERVAERT JWC, YAVNE Y, SHOENFELD Y, et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. *Intern. Journ. Of Epidemiol.* 2018, 1846-1854.

ZAHDI N S, TREVISANI J P, DE SOUZA F F, BOEHM I G, JUNIOR I M. ASIA e BIA-ALCL como reações adversas aos implantes mamários de silicone. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2023; 38(2):e0686.