

Implante mamário de silicone e Síndrome ASIA: uma revisão de literatura Silicone

Breast Implant and ASIA Syndrome: A Literature Review

DOI:10.34117/bjdv7n7-127

Recebimento dos originais: 07/06/2021

Aceitação para publicação: 06/07/2021

Igor Silva Matias

Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, 159, Nossa Sra. da Abadia, Uberaba - MG,

CEP: 38025-440

E-mail: igorsmatias@gmail.com

Vinícius dos Santos Sá Rodrigues

Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC

MG) Residente do 1º ano de Cirurgia Geral do Hospital da Polícia Militar de Minas

Gerais (HPM MG) Endereço: Avenida do Contorno, 2787, Bairro Santa Efigênia - Belo

Horizonte, Minas Gerais, CEP: 30100-080

E-mail: vssrodrigues@gmail.com

Amanda Alves Caetano

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Pará (UFPA)

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 01, Bairro Umarizal - Belém/PA CEP: 66050-

160

E-mail: aacaetano12@gmail.com

Bruna Ebner Salvato

Graduanda em Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS).

Endereço: Rua Bernardo Monteiro, 1000, Bairro Estância do Hibisco - Contagem, MG,

CEP: 32017600

E-mail: brunaesalvato@gmail.com

Isadora Gomides Faria

Graduanda em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC

MG) Endereço: Rua Nascimento Gurgel, 21, Bairro Gutierrez - Belo Horizonte, MG,

CEP: 30441-170

E-mail: isadoragomidesf@gmail.com

Jalys Fraga Fonseca

Graduando em Medicina pelo Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos

(ITPAC) Campus Porto Nacional, Rua 02 Quadra 07 S/N, Jardim dos Ipês, Porto

Nacional - TO CEP: 77.500-000

E-mail: jalysfraga@hotmail.com

Maria Tereza Chaves e Almeida

Graduanda em Medicina pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)
Endereço: Rua da Bahia, 1756, Bairro Lourdes - Belo Horizonte, MG,
CEP:130160-017
E-mail: maria_tereza132@outlook.com

Matheus Henrique Batista Soares da Silveira

Graduando em Medicina pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e
Mucuri (UFVJM) Campus JK, Rodovia MGT 367 - km 583, nº 5.000, Alto da Jacuba
Diamantina/MG,
CEP: 39.100-000
E-mail: matheusdtna9722@gmail.com

Milena Pereira Santos

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena (Fame/Funjob)
Endereço: Rua José Drumond, 326, Bairro Lourdes - Itaúna, MG,
CEP: 35680-199
E-mail: santosmilena@gmail.com

Pedro Hermann Braun de Paula

Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena (Fame/Funjob)
Endereço: Rua Epitácio Pessoa, 37, Bairro Santa Tereza - Barbacena, MG,
CEP: 36201078
E-mail: pedro_braun@outlook.com

RESUMO

OBJETIVO: O estudo objetiva indicar a correlação entre os implantes mamários e a ocorrência da Síndrome ASIA. **METODOLOGIA:** Os artigos foram selecionados na base de dados PubMed, publicados entre os anos de 2016 e 2021. A pesquisa utilizou os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e seus sinônimos, em inglês: breast implants, silicones, autoimmune diseases e rheumatic diseases. **RESULTADOS:** Apesar dos resultados divergentes entre os estudos analisados, em sua maioria a correlação é evidente entre o implante mamário e a ocorrência de doenças autoimunes. **DISCUSSÃO:** A síndrome ASIA envolve-se como fator adjuvante para o desenvolvimento de autoimunidade, visto que há exacerbação da resposta imunológica, com liberação de citocinas e células de defesa do organismo com a presença dos implantes mamários. O diagnóstico é feito pela sintomatologia e história pregressa da paciente, em que há sintomas característicos. Sendo o principal tratamento a extração das próteses mamárias. Há uma correlação importante entre os baixos níveis de vitamina D com a síndrome ASIA, além da presença de outras doenças autoimunes. **CONCLUSÃO:** O implante mamário pode ser adjuvante para a ocorrência da síndrome ASIA, sendo reafirmado pelos fatores de melhora após a retirada do silicone.

Palavras-chave: ASIA, Silicones, Implantes mamários, Síndrome autoimune, Adjuvantes

ABSTRACT

OBJECTIVE : The study aims to indicate the correlation between breast implants and the occurrence of ASIA syndrome. **METHODOLOGY:** The articles were selected from the PubMed

database, published between 2016 and 2021. The research used the Health Science Descriptors (DeCS) and their synonyms, in English: breast implants, silicones, autoimmune diseases and rheumatic diseases. **RESULTS:** Despite the divergent results among the analyzed studies, most of the correlation is evident between breast implants and the occurrence of autoimmune diseases. **DISCUSSION:** The ASIA syndrome is involved as an adjuvant factor for the development of autoimmunity, as there is an exacerbation of the immune response, with the release of cytokines and body defense cells with the presence of breast implants. Diagnosis is made based on the patient's symptoms and past history, in which there are characteristic symptoms. The main treatment being the extraction of breast implants. There is an important correlation between low vitamin D levels and ASIA syndrome, in addition to the presence of other autoimmune diseases. **CONCLUSION:** Breast implants added to the release of other substances can be adjuvants for the occurrence of the ASIA syndrome, being reaffirmed by the improvement factors after silicone removal.

Keywords: ASIA, Silicones, Breast Implants, Autoimmune Syndrome, Adjuvants.

1 INTRODUÇÃO

Inicialmente descrita em 2011 por Shoenfeld et al, a síndrome autoimune-inflamatória induzida por adjuvantes (ASIA) já possui mais de 4.400 casos relatados¹, consiste no desenvolvimento de doenças autoimunes em indivíduos geneticamente predispostos como resultado de exposição a adjuvantes, causando redução na qualidade de vida e do envolvimento em atividades ocupacionais, sociais e pessoais.²

Quanto às suas causas por diferentes adjuvantes, destacam-se hormônios, vacinas, alumínio e implantes de silicone. Esses estímulos externos resultam em uma hiperestimulação do sistema imunológico em indivíduos com predisposição genética (principalmente genes HLA-DRB1 e PTPN22), podendo resultar ocasionalmente em doenças autoimunes.¹

Os implantes mamários de silicone foram introduzidos em 1962 e desde sua implementação estudos são realizados a fim de descobrir os reais impactos que estas substâncias podem ter no organismo humano.³ Em 1990 foi divulgado um segmento sugerindo que estes implantes estavam causando doenças auto-imunes,⁴ esta publicação teve repercussão na época, levando a não utilização destes tipos de próteses em alguns lugares. No entanto, em 2000 os implantes mamários de silicone retornaram e atualmente são amplamente utilizados, no ano de 2020, nos Estados Unidos, estavam

presentes em 300.000 procedimentos para aumento de mama e 100.000 procedimentos para reconstrução de mama. Apesar do implante mamário de silicone estar relacionado com a síndrome ASIA é um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados.³

O diagnóstico da patologia é realizado a partir dos critérios de Shoenfeld, que podem ser classificados em “maiores” e “menores”. Os critérios maiores correspondem à apresentação clínica típica da síndrome, ou seja, sintomas como mialgia, fraqueza muscular, artralgia e/ou artrite, fadiga crônica, distúrbios do sono, febre e boca seca, além de manifestações neurológicas e cognitivas; já os menores: alterações imunológicas e/ou outras manifestações clínicas.⁵

Ao longo dos anos ocorreram mudanças na composição dos implantes de silicone, todavia este permanece sendo um adjuvante que estimula o sistema imunológico, podendo resultar no aparecimento da ASIA.⁶ Tendo em vista o notório número de procedimentos com implantes de próteses de silicone, ressalta-se a necessidade de estudos sobre essa síndrome, a fim de contribuir com a comunidade científica para esclarecer a patologia, epidemiologia e ratificar os critérios diagnósticos, que aparecem na literatura específica.

Portanto, o presente estudo teve como objetivo investigar as evidências científicas, com a finalidade de correlacionar a ocorrência da Síndrome ASIA com os implantes mamários de silicone. A partir dessa diretriz, propusemos a contribuir com a comunidade médico-científica com evidências atualizadas e tornar o conhecimento acessível aos pacientes.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, a partir da pergunta norteadora “Qual a relação do implante mamário com a Síndrome ASIA?”. Realizou-se uma busca manual de forma abrangente na base de dados Medical Literature and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), durante os meses de março e abril de 2021, utilizando os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e seus sinônimos, em inglês: breast implants, silicones, autoimmune diseases e rheumatic diseases. Utilizou-se os operadores booleanos “AND” e “OR” para criar combinações entre os descritores. Os critérios de inclusão para a análise dos artigos foram: idioma inglês, publicações feitas a partir de 2016 e que citam a síndrome ASIA ou a síndrome de Shoenfeld. Foram excluídos artigos repetidos, que abordavam apenas outras doenças reumatológicas específicas, experimentos com animais e relatos de casos. Foram selecionados ensaios clínicos,

revisões de literatura e meta-análises, totalizando 31 artigos. Destes, após leitura exploratória, foram incluídos 14 estudos para responderem à pergunta norteadora.

3 RESULTADOS

Das leituras dos artigos pré-selecionados, foram observados resultados divergentes a respeito da relação causal entre o implante mamário de silicone e ASIA.

No estudo "Silicone gel breast implant rupture, extracapsular silicone and health status in a population of woman" realizado por SL Brown et al., em 2001 comprovou, por meio de um estudo observacional, que o silicone pode atuar como um adjuvante imunológico para o aumento da resposta imune específica ao antígeno, podendo se espalhar pelos gânglios linfáticos, pulmão, fígado e outros tecidos.⁶ Colaris et al. realizou um estudo em Maastricht, Holanda em 2014, evidenciando que 34 pacientes de implantes mamários foram diagnosticadas com uma doença autoimune.⁵

No estudo "ASIA syndrome and endocrine autoimmune disorders", foi descrito o caso clínico de uma mulher, 51 anos, que após 20 anos da realização de cirurgia de implante mamário, apresentou nódulo tireoidiano esquerdo e desenvolveu quadro de tireoide subaguda. O tratamento resultou em tireoidectomia total e explante de silicone. Outros dois casos relatados pelo mesmo estudo, apresentaram quadros de tireoidite de Hashimoto autoimune após o implante de silicone. A primeira situação clínica relata, uma mulher, 51 anos, que após 15 anos da realização da cirurgia de implante de silicone, apresentou sintomas, como fadiga, artralgia, rigidez matinal e síndrome de Sjögren. Os exames laboratoriais realizados revelaram presença de autoanticorpos antinucleares em um título de 1/640, e antimicrosomal da tireoide autoanticorpos em um título de 1 / 256.000. Foi realizado o tratamento com Levotiroxina e explante de silicone. O segundo caso relatado, mulher, 55 anos, após 11 anos da realização de cirurgia de implante de silicone, apresentou dor e sensibilidade da glândula tireóidea. Exames laboratoriais relataram positivo para autoanticorpos anti-tireoglobulina, autoanticorpos antinucleares em um título de 1/200. O tratamento realizado foi uso de esteroides e remoção do silicone.⁷

Tais resultados são confirmados em alguns estudos que reafirmaram que implantes mamários de silicone podem causar ASIA.^{2,5,8,9,10}

Em 2001, Fryzek J P, et al. fez público um estudo denominado "Self-reported symptoms among woman after cosmetic breast implant and breast reduction" que comparou a frequência do aparecimento dos sintomas reumatológico entre 2500

pacientes submetidas ao implante mamário de silicone e 3500 outras submetidas à retirada do implante previamente realizado, apontando como resultado que pacientes com implantes tem 57% a mais de chance de desenvolverem tais sintomas.¹¹ Outro deles é um estudo feito por Luis J Jara; et al. em 2016, denominado "Severe manifestation of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome)" que aponta que, de 4479 casos de ASIA, 305 foram considerados graves e podem ter sido causados pelo implante de silicone.¹² Outro estudo "Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study", realizado por MC Maijers; et al. em 2013, apontou que 36 de 52 mulheres relataram melhora significativa nos sintomas de doenças autoimunes após retirada dos implantes, sendo que 9 delas afirmaram desaparecimento total da sintomatologia.¹³

Finalmente, uma análise de 11 relatos de caso e 12 séries de caso feitas por M de Boer; et al. em "Is explantation of silicone breast implants useful in patients with complaints?" abordou que 75% (469) das pacientes avaliadas referiram melhora dos sintomas reumatológicos, neurológicos, distúrbios do sono e da doença de Raynaud, após explante em relação às que não fizeram.¹⁴

Entretanto, existem estudos que evidenciam o contrário de tais pesquisas. Um estudo realizado pela Liga Internacional de Associações de Reumatologia em 2015 no México relatou que, apesar de dois dos seis casos de pacientes com implante mamário de silicone e que apresentaram sintomas reumatológicos apresentarem melhora após a retirada do implante, dois não.¹⁵ Outro estudo feito por Slavica Pavlov-Dolijanovic; et al. denominado "Women with silicone breast implants and autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants: description of three patients and a critical review of the literature", de 3 pacientes com resposta autoimune inflamatória induzida por adjuvantes e o implante mamário removido, nenhuma melhora foi observada após a remoção, influenciando os outros participantes da pesquisa a não removerem seus implantes de silicone.¹⁵

Um dos estudos, entretanto (Vitamin D deficiency 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, de Maartje J L Colaris; et al., feito em 2017), comprovou que os níveis de vitamina D em pacientes com implantes de mama estão inversamente relacionados aos níveis de anticorpo, o que sugere um bom tratamento para mulheres com implante mamário de silicone.¹⁶

4 DISCUSSÃO

4.1 FISIOPATOLOGIA E ETIOPATOGÊNESE

A síndrome ASIA associa a ocorrência de doenças autoimunes e autoinflamatórias decorrentes da exposição a adjuvantes, ambas caracterizadas por alterações na imunidade inata e adaptativa.² Os adjuvantes são materiais que exacerbam determinadas reações imunológicas, entre eles destacam-se vacinas, implantes de silicone e hidróxido de alumínio.¹

Uma das substâncias contidas nas próteses de silicone é o polidimetilsiloxano (PMDS), um polímero que extravasa para os tecidos com o envelhecimento dos revestimentos usados no implante. A passagem do PMDS para os tecidos vizinhos e gânglios linfáticos se dá pelo transporte de partículas capturadas pelos macrófagos e migração física.¹⁷ Após a ação dos macrófagos, ocorre a produção de citocinas (a exemplo da interleucina-1 β e interleucina-17), além de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio.²

Além disso, as mamas apresentam em sua microbiota a bactéria *Staphylococcus epidermidis*, que ao entrar em contato com a superfície do silicone forma biofilmes microbianos que provocam uma reação inflamatória, formando interleucinas-6 e inibindo células T reguladoras. Na cápsula formada em torno dos implantes mamários de silicone, o TH1/TH17 são as células inflamatórias predominantes, estas produzem citocinas pró-fibróticas, como resultado de uma falha na função das células T reguladoras. Esse processo resulta em um estímulo e manutenção da resposta inflamatória crônica e imune.¹⁷

Embora não se saiba ao certo quais pessoas são susceptíveis ao desenvolvimento da síndrome ASIA após implante mamário, destaca-se o histórico de alergia, presença de doença autoimune ou predisposição familiar, como fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome. Além disso, fatores ambientais, imunogenéticos e carências nutricionais devem ser levados em conta na postulação de riscos.²

4.2 SINTOMATOLOGIA

A ASIA advinda do implante mamário apresenta manifestações abrangentes e potencialmente graves¹⁰ em decorrência da resposta imunológica exacerbada do organismo, que leva ao desenvolvimento de doenças autoimunes, exibindo uma possível relação com a predisposição genética do indivíduo. Descritos em Borba et al. como sintomas clássicos estão fadiga crônica, distúrbio do sono, perda de memória, mialgia,

boca e olhos secos, deficiência cognitiva, taquicardia, anormalidades auditivas, reação alérgica, depressão e queda de cabelo.¹ Atribui-se desde sintomas clínicos inespecíficos a sintomas neurológicos, porém pouco se sabe sobre a correlação entre eles apesar do padrão sintomatológico observado nos últimos trinta anos.¹

4.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de ASIA é clínico e é feito pela observação da história clínica da paciente e classificação pelos critérios adotados. Não existem, atualmente, nenhum exame laboratorial ou de imagem que sejam aceitos mundialmente para essa síndrome.¹⁸

Essa classificação pode ser feita por meio de dois critérios. O primeiro deles foi desenvolvido por Shoenfeld Agmon-Levin e publicado em 2011. São eleitos critérios maiores: exposição a um estímulo externo (como o silicone) antes das manifestações clínicas e aparecimento das manifestações clínicas clássicas (mialgia, miosite, fraqueza muscular, artralgia ou artrite, fadiga crônica, distúrbios de sono, manifestações neurológicas associadas à desmielinização, comprometimento cognitivo, perda de memória, piroxia e xerostomia). Os critérios menores, por sua vez, são: aparecimento de autoanticorpos dirigidos contra o adjuvante suspeito, outras manifestações clínicas (síndrome do cólon irritável, por exemplo), sistemas antígeno leucocitário humano específicos (HLA DRB1, HLA DQB1) ou surgimento de alguma doença autoimune, como esclerose. Para Levin, o paciente pode ser diagnosticado com a síndrome ASIA quando apresentar um critério grande e dois pequenos.¹⁹

Anos depois, Alijotas-Reig propôs novos critérios diagnósticos para a síndrome, também baseados nos dados clínicos e laboratoriais do paciente.²⁰ Nele, são considerados critérios maiores a exposição a um estímulo externo (como o silicone), tempo mínimo de latência de 1 a 2 semanas em casos de exposição a vacinas e 1 mês para outros estímulos, manifestações clínicas locais (nódulos inflamatórios, edema de pele, angioedema, endurecimento da pele, pseudoabscessos, linfadenopatia, paniculite e morfeia), manifestações sistêmicas (nódulos inflamatórios distantes, artrite, complexo CD, síndrome de Sjogren, miosite ou fraqueza muscular, paniculite extensa, síndromes neurológicas desmielinizantes), evolução para doença autoimune sistêmica ou específica de órgão, biópsia da área envolvida, nódulos linfáticos com achados de “corpo estranho” compatíveis histologicamente com doenças autoimunes, melhoria à eliminação do agente desencadeador da doença e HLA compatível. Os critérios menores

são um histórico recente de gatilhos antes do início de manifestações, livedo reticular recente ou eritema palmar e presença de qualquer anticorpo ou hipergamaglobulinemia. Nesse caso, o diagnóstico é feito quando o paciente apresenta 3 critérios maiores ou 2 critérios maiores e 2 menores.²¹

É válido ressaltar que ambos ainda precisam ser validados mundialmente.²¹

4.4 RELAÇÃO VITAMINA D E SÍNDROME ASIA

Há uma correlação entre os baixos níveis de vitamina D e a presença de autoanticorpos em doenças autoimunes como a Síndrome ASIA. Uma pesquisa revelou que 70 pacientes dos 131 estudados (53%) encontravam-se com níveis de vitamina D insuficientes. Além disso, 23 pacientes (18%) testaram positivo para a presença de autoanticorpos, sendo que 18 deles expressavam insuficiência de vitamina D.²²

O mecanismo pelo qual a deficiência de vitamina D regula a autoimunidade refere-se ao fato de que as células B ativadas são significativamente inibidas pela 1,25(OH)2D3, além de que há uma maior prevalência de apoptose dessas células. Sendo assim, com a baixa concentração referente a vitamina, haverá maior proliferação e menor índice apoptótico, gerando hiperatividade dessas células responsáveis pela imunidade mediada por anticorpos. Além disso, a 1,25(OH)2D3 é comprovadamente capaz de inibir a diferenciação de células plasmáticas, o que gera problemas na secreção de imunoglobulinas, ocasionando déficit no combate aos invasores do corpo humano. Agregado a essas alterações, conclui-se ainda que a 1,25(OH)2D3 inibe a geração de células B de memória pós-comutadas a partir de células B ingênuas, ou seja, haverá poucas células com expressão de IgG de superfície.²³

Uma pesquisa que apesar de ter abrangência em outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, reteve achados significativos, que demonstram uma alta correlação entre os aspectos revisados e a autoimunidade na Síndrome ASIA. Estudos ainda que pequenos e não controlados, demonstraram que a reposição de vitamina D em pacientes com doenças autoimunes trazem resultados benéficos, prevenindo contra doenças autoimunes e reduzindo a gravidade de doenças preexistentes.¹⁶

4.5 RELAÇÃO COM OUTRAS DOENÇAS AUTOIMUNES

Há uma relação relevante também entre o implante mamário e a manifestação de outras doenças autoimunes. Ademais o locus do HLA humano que está associado com

o desenvolvimento de doenças autoimunes pode estar relacionado com o quadro clássico da síndrome ASIA.^{12,15}

Nesse contexto diversas condições autoimunes, principalmente a Sarcoidose, Síndrome de Sjögren, Doença de Still e Doença indiferenciada do tecido conjuntivo, compartilham fatores patogênicos com a ASIA, como reações cruzadas que envolvem a ativação de vias da imunidade adaptativa com liberação de citocinas inflamatórias TH1, na Sarcoidose, Doença de still e na Doença Indiferenciada do Tecido Conjuntivo, e por meio de estimulação de células B policlonais, na síndrome de Sjogren, e que consequentemente levam a exacerbação das respostas imunomediadas.^{12,15,24}

Um estudo realizado em animais demonstrou que o gel de silicone é capaz de estimular a produção de autoanticorpos para tiroglobulina. Entretanto, a reação imune encontrada não foi associada a evidências histológicas de tireoidite. Assim, a tireoidite e outros distúrbios de tireoide podem ser relacionados a variados adjuvantes, sendo necessário avaliar a predisposição genética a doenças autoimunes ao realizar condutas clínicas.^{7,20}

4.6 TRATAMENTO

Dentro do contexto da síndrome ASIA as principais preocupações são como tratar os locais das manifestações inflamatórias e quando realizar explantação, preenchimento ou retirada de prótese mamária de silicone ou os adjuvantes relacionados a síndrome.¹⁷

O tratamento da autoimunidade induzida por adjuvantes externos como o silicone é dada principalmente pela remoção da prótese mamária de silicone. Um estudo de de Boer et al.¹⁴ mostrou que a explantação da prótese mamária de silicone nas mulheres em estudo, resultou em respostas autoimunes subsequentes, experimentando uma melhora significativa em termos de sintomas sistêmicos, como artralgia, mialgia, fadiga e sintomas neurológicos, durante um período de observação de 14 meses após explante. Esse efeito pode ser atribuído ao fato de que a retirada do sinal nociceptivo desencadeado pelo adjuvante contido nas próteses mamárias de silicone provoca uma regressão da reação imune.

5 CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome ASIA é um distúrbio que envolve múltiplas respostas auto imunes, desencadeadas por um adjuvante. Nesse contexto, o implante de silicone, juntamente

com diversas outras substâncias, pode ser considerado um adjuvante, portanto pode ser um causador da ASIA, caracterizada principalmente por fadiga, prejuízo cognitivo, artralgias, mialgia e ocorrência concomitante de outras doenças autoimunes. Essa possível relação ainda é reforçada pela melhora dos sintomas após a retirada dos implantes. Todavia, há divergências literárias com relação ao estabelecimento de uma relação causal entre a síndrome e os implantes, uma vez que existem apenas estudos retrospectivos fazendo essa análise.

REFERÊNCIAS

1. Borba V, Malkova A, Basantsova N, Halpert G, Andreoli L, Tincani A, Amital H, Shoenfeld Y. Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. *Biomolecules*. 2020 Oct 12 [acesso em 15 de abril de 2021];10(10):1436.
2. Cohen Tervaert JW. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): A new flame. *Autoimmun Rev*. 2018 Dec;17 [acesso em 15 de abril de 2021], (12):1259-1264.
3. Kaplan J, Rohrich R. Breast implant illness: a topic in review. *Gland Surg*. 2021 Jan [acesso 16 de abril de 2021];10(1):430-443.
4. Patel BC, Wong CS, Wright T, Schaffner AD. Breast Implants. *StatPearls* [Internet]. 2021 Jan- [acesso 16 de abril de 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723027/>
5. 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 Feb [acesso em 14 de abril de 2021]; 65(1):120-128. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27406737/>
6. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Gil-Aliberas N, Garcia-Gimenez V. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants-ASIA-related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. *Immunol Res*. 2018 Feb [acesso em 15 de abril de 2021];66(1):120-140. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29199390/>
7. Bragazzi NL, Hejly A, Watad A, Adawi M, Amital H, Shoenfeld Y. ASIA syndrome and endocrine autoimmune disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan;34(1):101412. doi: 10.1016/j.beem.2020.101412. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32265102.
8. Watad A, Quaresma M, Brown S, Cohen Tervaert JW, Rodríguez-Pint I, Cervera R, Perricone C, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) - An update. *Lupus*. 2017 Jun;26(7):675-681. doi: 10.1177/0961203316686406. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28059022.
9. Watad A, David P, Brown S, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants and thyroid autoimmunity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;7(JAN):1-5.
10. Watad A, Sharif K, Shoenfeld Y. The ASIA syndrome: basic concepts. *Mediterr J Rheumatol*. 2017;28(2):64-69. Published 2017 Jun 27. doi:10.31138/mjr.28.2.64
11. Fryzek JP, Signorello LB, Hakelius L, Feltelius N, Ringberg A, Blot WJ, McLaughlin JK, Nyren O. Self-reported symptoms among women after cosmetic breast implant and breast

reduction surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001 Jan;107(1):206-13. doi: 10.1097/00006534-200101000-00034. PMID: 11176625.

12. Jara LJ, García-Collinot G, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, Vera-Lastra O, Carranza-Muleiro RA, Saavedra MA. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* 2017 Feb;65(1):8-16. doi: 10.1007/s12026-016-8811-0. PMID: 27412294.

13. Maijers MC, de Blok CJ, Niessen FB, van der Veldt AA, Ritt MJ, Winters HA, Kramer MH, Nanayakkara PW. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. *Neth J Med.* 2013 Dec;71(10):534-40. PMID: 24394743.

14. de Boer M, Colaris M, van der Hulst RRWJ, Cohen Tervaert JW. Is explantation of silicone breast implants useful in patients with complaints? *Immunol Res.* 2017 Feb;65(1):25-36. doi: 10.1007/s12026-016-8813-y. PMID: 27412295; PMCID: PMC5406477.

15. 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 Aug;37(8):1405-1411. doi: 10.1007/s00296-017-3731-4. Epub 2017 May 2. PMID: 28466365.

16. Colaris MJL, van der Hulst RR, Tervaert JWC. Vitamin D deficiency 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. *Clin Rheumatol.* 2017 May;36(5):981-993. doi: 10.1007/s10067-017-3589-6. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28303359; PMCID: PMC5400796.

17. 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 Oct;44(5):1423-1437. doi: 10.1007/s00266-020-01663-9. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152711.

18. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Sociedades Brasileiras de Reumatologia (SBR) e de Cirurgia Plástica (SBCEP) Promovem Campanha Contra Desinformação Acerca Da "Síndrome Do Silicone" (ASIA) [Internet]. [place unknown]; 2021 May 15 [cited 2021 Mar 17]. Available

from: <https://www.reumatologia.org.br/noticias/sociedades-brasileiras-de-reumatologia-sbr-e-de-cirurgia-plastica-sbcp-promovem-campanha-contra-desinformacao-acerca-da-sindrome-do-silicone-asia/>.

19. JJ Torrez-Ruiz, E Martín-Nares, A López-Íñiguez. Síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). *Revista Médica MD* [Internet]. 2016 May 01 [cited 2021 May 28]:1-12.

20. Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:241-58.

21. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. ASIA — Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2010 Aug 12. [Epub ahead of print].
22. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ÂLBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 May 23];50(1):67–80. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000100007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
23. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ on Human B Cell Differentiation. *J Immunol*. 2007;179(3):1634–47.
24. Dagan A, Kogan M, Shoenfeld Y, Segal G. When uncommon and common coalesce: adult onset Still's disease associated with breast augmentation as part of autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Clin Rheumatol*. 2016 Jun;35(6):1643-8. doi: 10.1007/s10067-015-2869-2. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25604318.