

TEMA: REUMATOLOGIA**Fatores envolvidos no desenvolvimento da Síndrome ASIA em mulheres com implantes mamários de silicone**

Elizabethe Damiani¹, Laila Caroline Silva Sousa¹, Lilia Beatriz Oliveira²

¹ Discente do curso de Medicina (UNIPAM).

² Docente do curso de Medicina (UNIPAM).

E-mail para contato: elizabethed@unipam.edu.br.

Resumo: A síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes (ASIA) constitui um conjunto de doenças imunomediadas intimamente relacionadas, que compartilham sintomas incluindo mialgia, artralgia, fadiga crônica e boca seca, além de manifestações neurológicas como distúrbios cognitivos, perda de memória, distúrbios do sono, depressão e deficiências neurológicas, bem como uma história de exposição prévia a um agente adjuvante. O artigo tem como objetivo avaliar os fatores envolvidos no desenvolvimento da ASIA em mulheres com implante mamário de silicone. Nesta revisão, foram utilizadas as bases de dados bibliográficas Biblioteca Virtual de Saúde (BVS); National Library of Medicine (PubMed, MEDILINE); Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Buscaram-se artigos publicados no período compreendido entre 2018-2022, a partir do uso de termos específicos das fontes consultadas, relativos a "Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants"; "Autoimmune disease"; "Breast implants"; "Breast implants illness"; em português e inglês. Foram inicialmente encontrados 75 artigos, mas, considerando-se os critérios adotados, foram selecionados 37 artigos, dos quais foram incluídos 15. Verificou-se que o desenvolvimento da ASIA compreende uma combinação de fatores genéticos, imunológicos, bioquímicos e ambientais. É acentuada em indivíduos imunologicamente predispostos, HLA-DR5 e HLA DQ2 positivos, bem como em obesos e tabagistas. Concluiu-se que a falta de um rastreamento no pré-operatório para ASIA e para outras doenças autoimunes corrobora para o desfecho negativo de alguns pacientes suscetíveis a desenvolver a síndrome. Ademais, considerando os estudos recentes, o risco de desenvolver reação autoimune é significativamente maior em pacientes com deficiência e/ou insuficiência de vitamina D.

Palavras-chave: Adjuvantes. Doenças autoimunes. Implante mamário. Silicones.

INTRODUÇÃO

A síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes (ASIA) é uma doença que foi introduzida e descrita por Shoenfeld e Agon-Levin em 2011. Constitui um conjunto de doenças imunomediadas intimamente relacionadas que compartilham um quadro clínico comum, incluindo mialgia, artralgia, fadiga crônica e boca seca, além de manifestações neurológicas como distúrbios cognitivos, perda de memória, distúrbios do sono, depressão e deficiências neurológicas, bem como uma história de exposição prévia a um agente adjuvante. Esses denominadores comuns foram proeminentes em indivíduos que desenvolveram síndrome de miofasciite macrofágica, fenômeno pós-vacinação, síndrome da Guerra do Golfo e siliconose (WATAD *et al.*, 2017; AJMANI, 2019).

Watad *et al.* ainda referem que, assemelhando-se a outras doenças autoimunes,

a etiopatogenia da ASIA envolve uma interação multifatorial, como fatores ambientais e predisposição genética, conforme observado pela associação com certos haplótipos HLA.

Quanto ao adjuvante, é uma substância estimulante não específica capaz de aumentar a resposta celular ou humoral à presença de um antígeno induzindo a autoimunidade; como exemplos há o silicone, sais de alumínio contidos em vacinas, além de óleos minerais, colágeno e ácido hialurônico utilizados na área da estética e cosmética (WOŹNIAK-ROSKOWSKA, 2020).

Para o diagnóstico, foram propostos quatro critérios maiores e quatro menores. A presença de quaisquer dois critérios maiores ou um maior e dois menores é suficiente para estabelecer o diagnóstico (AJMANI, 2019).

São critérios maiores: exposição a estímulos externos (infecção, vacina, silicone e adjuvante) antes das manifestações clínicas; presença de manifestações clínicas típicas; remoção do agente incitante leva à melhoria; achados típicos de biópsia de órgãos envolvidos; e critérios menores: aparecimento de autoanticorpos ou anticorpos contra o adjuvante suspeito; outras manifestações clínicas (como síndrome do intestino irritável); HLA específico (ou seja, HLA DRB1, HLA DQB1); progressão de uma doença autoimune (por exemplo, esclerose múltipla, síndrome de Sjogren). Entretanto, tais critérios ainda sofrem críticas por não serem específicos (SHOENFELD, 2011 *apud* AJMANI, 2019).

Os implantes mamários são feitos de silicones, que são um grupo de polímeros sintéticos. Há três formas comuns de silicone: elastômero (silicone), líquido e gel. Após a implantação nas mamas, forma-se um invólucro fibroso com miofibroblastos, macrófagos e células multinucleares ao redor do implante. No caso de ruptura da prótese de gel de silicone implantada e extravasamento do conteúdo, constata-se granuloma de silicone, inflamação local e linfadenopatia regional. Ainda que não ocorra ruptura do silicone, a difusão da substância através do envelope para os tecidos circundantes pode ser uma complicação (MAKAREWICZ *et al.*, 2019; ARMENTEROS *et al.*, 2017).

Devido à pobreza de estudos científicos e dificuldade em encontrar trabalhos sobre a síndrome ASIA, este artigo é fundamental por promover maiores informações e esclarecimentos a respeito dessa temática complexa e desafiadora para profissionais de saúde, bem como para pacientes. Logo, objetivamos avaliar os fatores envolvidos no desenvolvimento da ASIA em mulheres com implante mamário de silicone a fim de contribuir com a comunidade científica.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura sobre os fatores envolvidos no desenvolvimento da síndrome autoimune/autoinflamatória induzida por adjuvantes (ASIA) pelo silicone, em mulheres, com implantes mamários. A busca foi realizada nos meses de agosto e setembro de 2022. Foram considerados estudos publicados no período compreendido entre 2018 e 2022.

Para elaboração da questão de pesquisa da revisão integrativa, utilizou-se a estratégia PICO (Acrônimo para *Patient, Intervention, Comparison e Outcome*). Assim, a questão de pesquisa delimitada foi “Em mulheres com implante mamário, quais fatores estão envolvidos no desenvolvimento da síndrome autoimune/inflamatória induzido

por adjuvantes (ASIA) pelo silicone em relação às mulheres saudáveis com implante”? Nela, temos P= mulheres com implantes; I= silicone; C= mulheres saudáveis com implante mamário e O= desenvolvimento da síndrome ASIA. A partir do estabelecimento das palavras-chave da pesquisa, foi realizado o cruzamento dos descritores “Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants”; “Autoimmune disease”; “Breast implants”; “Breast implants illness”; em português e inglês, nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS); National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO).

A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores.

Foram encontrados 75 artigos, dos quais foram lidos os títulos e resumos daqueles publicados entre os anos de 2018 e 2022, com texto completo, no idioma português ou inglês. Sendo desses, selecionados 37 artigos para a leitura na íntegra.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, sendo excluídos aqueles estudos que não obedeceram aos critérios de inclusão supracitados. Após leitura criteriosa das publicações, 22 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Dessa forma, 15 artigos foram selecionados para a análise final e construção da revisão bibliográfica acerca do tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme o relatório de estatísticas de cirurgia plástica da American Society of Plastic Surgeons de 2020, a mamoplastia de aumento com implantes de silicone está entre as cinco cirurgias estéticas mais realizadas nos Estados Unidos, com aproximadamente 200.000 operações por ano. Assim como no Brasil, esse procedimento estético foi o mais realizado de acordo com o censo da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica de 2018.

As gerações iniciais de implantes mamários de silicone (IMS) apresentavam altas taxas de ruptura e a suspeita de sua relação com doenças do colágeno fez com que a Food and Drug Administration (FDA) norte-americana suspendesse seu uso em 1992. Ainda que tenha sido revogada em 2006, após melhorias feitas pelos fabricantes e a ausência de evidências conclusivas da associação entre implantes e doenças do colágeno. No entanto, a associação de IMS com patologias sistêmicas, como linfoma, ASIA e outras doenças autoimunes, tem sido questionada em alguns estudos (SANTIAGO *et al.*, 2021; ONAGA *et al.* 2020).

Especula-se que o silicone em implantes mamários representa um estímulo externo, crônico, que pode causar hiper-reação do sistema imunológico, especialmente em uma população geneticamente predisposta. Eventualmente, essas reações inflamatórias resultam em reações alérgicas aumentadas, doenças autoimunes, deficiência imunológica e/ou linfomas (YANG *et al.*, 2021). Além das complicações sistêmicas, há as complicações locais do IMS, que são dor, inchaço, vermelhidão, infecções, contratatura capsular e/ou ruptura do implante. Como resultado, podem ser

notadas alterações no formato das mamas, assimetria mamária, endurecimento e aumento das mamas (TERVAERT, 2018).

Verifica-se que a cápsula em torno destes IMS possui células inflamatórias predominantemente do tipo Th1/Th17, ao passo que células T reguladoras (Treg) são ineficazes em suprimir essas células T intracapsulares. Esses achados sugerem que o equilíbrio Th17/Treg está alterado, o que pode resultar no desenvolvimento de doenças inflamatórias/autoimunes. Além disso, as células T, por estarem em contato direto com a cápsula de silicone, tendem a sintetizar interleucina 17, interleucina 6, interleucina 8 e fatores de crescimento, intensificando essas reações imunes específicas (TERVAERT, 2018; ATIYEH *et al.*, 2021; YANG *et al.*, 2021).

Além do mais, essa inflamação crônica pelo IMS na cápsula também pode resultar na progressão da estimulação de linfócitos policlonais para estimulação de linfócitos monoclonais, que resultará na formação de linfomas como o linfoma anaplásico de grandes células T (ALCL) (TERVAERT *et al.*, 2017).

O estudo de Wee *et al.* demonstrou fortemente essa relação ASIA induzida por IMS (ASIA-IMS), abordando a associação do explante do silicone e a melhora significativa, e sustentada, de sintomas comuns, sendo demonstrável nos primeiros 30 dias de pós-operatório e mantida por mais de 30 dias. Colaris *et al.* também evidenciaram em um estudo de coorte que, dentre 200 pacientes, 54 foram submetidas à remoção do implante mamário de silicone, sendo que 50% apresentaram melhora das queixas após o explante.

Em um outro estudo, Halpert *et al.* avaliaram o nível circulante de autoanticorpos contra os receptores acoplados à proteína G (GPCRs) do sistema nervoso autônomo (receptores adrenérgicos, muscarínicos, endotelina e angiotensina) em mulheres sintomáticas com IMS que procuraram uma clínica devido a várias manifestações, como fadiga crônica grave, comprometimento cognitivo, dor generalizada, distúrbios do sono, palpitações, depressão. Observou-se redução significativa no nível sérico do receptor adrenérgico anti-beta1, receptor antiangiotensina II tipo 1 e autoanticorpos antirreceptor de endotelina tipo A em mulheres com IMS em comparação com mulheres saudáveis pareadas com idade. É importante ressaltar que o autoanticorpo do receptor adrenérgico anti-beta1 se correlacionou significativamente com manifestações autonômicas, como: distúrbios do sono e depressão em mulheres com IMS.

Vera-Lastra *et al.* realizaram um estudo para avaliar a prevalência de doenças autoimunes (DAI) e fatores de risco associados dentre 45 pacientes com ASIA-IMS, sendo relatado o desenvolvimento de esclerose sistêmica (ES) em 10 pacientes, artrite reumatoide (AR) em 8, síndrome do tecido conjuntivo indiferenciado (SCTDS) em 6, fibromialgia (FM) em 5, lúpus eritematoso sistêmico (LES) em 4, síndrome de Sjögren (SS) em 3, angioedema/urticária em 3, síndrome de sobreposição em 2 e um de cada um dos seguintes: arterite de Takayasu, doença de Still, síndrome do túnel do carpo e síndrome antifosfolípide. Foi observado também história familiar de doença reumática autoimune em 42%, história de alergia em 37,5% e tabagismo em 35,5% das pacientes.

Tervaert *et al.* afirmaram que pacientes com histórico de alergia e/ou doença autoimune estabelecida e aqueles que possuem uma predisposição familiar para doença autoimune também são propensos a desenvolver sintomas após IMS; provavelmente

também fatores ambientais, como tabagismo e obesidade (ATIYEH *et al.*, 2021). O fator genético se explica em pacientes ASIA-IMS que eram mais propensas a possuir certos haplótipos genéticos, incluindo HLA-DR5 e HLA DQ2, quando comparados a mulheres com implantes mamários que não apresentavam sintomas (CARAVANTES-CORTES *et al.*, 2020).

Colaris *et al.* realizaram um estudo de coorte com pacientes ASIA positivo após IMS para avaliar o risco de desenvolvimento de autoimunidade relacionado aos níveis de vitamina D, executada a sua medição; assim, 18% testaram positivo para autoanticorpos, dos quais 78% tinham deficiência ou insuficiência de vitamina D (nível médio de vitamina D 60,5 mmol/L), enquanto o restante tinha níveis de vitamina D suficiente. Concluiu-se por meio do estudo que o risco de desenvolver autoanticorpos foi significativamente aumentado em pacientes com deficiência e/ou insuficiência de vitamina D.

Embora ainda sejam necessários estudos para elucidar o papel da vitamina D na autoimunidade, sabe-se que ela atua como um agente regulador para o sistema imune inato e adaptativo; as células do sistema imunológico demonstraram ser alvos diretos dos metabólitos da vitamina D (ROSEN *et al.*, 2016).

CONCLUSÃO

O desenvolvimento da ASIA compreende uma combinação de fatores genéticos, imunológicos, bioquímicos e ambientais. Os implantes mamários de silicone são biocompatíveis, mas não são imunologicamente inertes. Sendo assim, tendo em vista as reações imunomediadas por células do tipo Th1/Th17, o IMS promove um risco maior àqueles indivíduos HLA-DR5 e HLA DQ2 positivos, bem como obesos e tabagistas.

Nesse sentido, a falta de um rastreamento no pré-operatório para ASIA e outras doenças autoimunes corrobora para o desfecho negativo de alguns pacientes suscetíveis a desenvolver a síndrome. Conforme o estudo, o ideal seria que houvesse uma avaliação clínica e laboratorial minuciosa para autoanticorpos, principalmente em pacientes previamente portadoras de doença autoimune e/ou histórico familiar positivo.

Ademais, considerando os estudos recentes, o risco de desenvolver reação autoimune é significativamente maior em pacientes com deficiência e/ou insuficiência de vitamina D. Logo, a análise quantitativa dessa vitamina por meio de exames laboratoriais, assim como sua reposição, se necessário, antes do procedimento cirúrgico, é fundamental para diminuir a incidência da manifestação de ASIA em pacientes imunologicamente predispostos ou não.

REFERÊNCIAS

AJMANI, S. Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants: what is it and why the controversy? *Indian Journal of Rheumatology*. **New Delhi**, [S. l.], v. 14, n. 5, p. 76-81, dez. 2019. Disponível em: <https://www.indianjrheumatol.com/article.asp?aulast=Ajmani;epage=81;issn=0973-3698;issue=5;spage=76;volume=14;year=2019>. Acesso em: 17 set. 2022.

ARMENTEROS, C. *et al.* Síndrome ASIA: prótesis mamarias y enfermedad de Still. **Medicina**, Buenos Aires, v. 77, n. 5, p. 424-426, out. 2017. Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802017000500013&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 27 ago. 2022.

ATIYEH, B. *et al.* Breast Implant Illness (BII): real syndrome or a social media phenomenon? A narrative review of the literature. **Aesthetic Plastic Surgery.**, [S. l.], v. 46, n. 1, p. 43-57, fev. 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-021-02428-8>. Acesso em: 10 set. 2022.

CARAVANTES-CORTES, M. I. *et al.* Breast Prosthesis Syndrome: Pathophysiology and Management Algorithm. **Aesthetic Plastic Surgery.**, [S. l.], v. 44, n. 5, p. 1423-1437, out. 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-020-01663-9>. Acesso em: 10 set. 2022.

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. **Immunologic Research.**, [S. l.], v. 65, n. 1, p. 120-128, feb. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5406475/>. Acesso em: 10 set. 2022.

COLARIS, M. J. L. *et al.* 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. **Clinical Rheumatology**, Maastricht, v. 36, n. 5, p. 981-993, march, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-017-3589-6>. Acesso em: 25 set. 2022.

HALPERT, G. *et al.* Autoimmune dysautonomia in women with silicone breast implants. **Journal of Autoimmunity**, [S. l.], v. 120, p. 1-8, jun. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841121000391?via%3Dihub>. Acesso em: 17 set. 2022.

MAKAREWICZ, M. *et al.* Autoimmune /inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) – variety of symptoms. **Journal of Education, Health and Sport**, [S. l.], v. 9, n. 6, p. 55-63, jun. 2019. Disponível em: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/6971>. Acesso em: 17 set. 2022.

ONAGA, G. N. *et al.* **Síndrome ASIA e sua relação com implantes mamários de silicone**. 2020. 13 f. Dissertação (Curso de Medicina em categoria de saúde coletiva) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2020.

PLÁSTICA SBDC. **Censo bianual da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica**. 2018. Disponível em: http://www2.cirurgioplastica.org.br/wp-content/uploads/2019/08/Apresentac%CC%A7a%CC%83o-Censo-2018_V3.pdf. Acesso em: 17 set. 2022.

ROSEN, Y. *et al.* Vitamin D and autoimmunity. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, [S. l.], v. 45, n. 6, p. 439-447, maio 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03009742.2016.1151072?scroll=top&needAccess=true>. Acesso em: 25 set. 2022.

SANTIAGO, E. A. *et al.* Síndrome Autoimune/Inflamatória Induzida por Adjuvantes (Síndrome da Ásia) associada à ruptura de implante mamário de silicone. **Arquivos de câncer de mama**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 156-161, maio 2021. Disponível em: <https://www.archbreastcancer.com/index.php/abc/article/view/361>. Acesso em: 29 set. 2022.

SURGEONS ASOP. **Plastic surgery statistics report**. 2020. Disponível em: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf>. Acesso em: 17 set. 2022.

TERVAERT, J. W. C. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): a new flame. **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 17, n. 12, p. 1259-1264, jul. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997218302398?via%3Dihub>. Acesso em: 17 set. 2022.

TERVAERT, J. W. C. *et al.* Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: myth or reality. **Current Opinion in Rheumatology**, [S. l.], v. 29, n. 4, p. 348-354, jul. 2017. Disponível em: https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2017/07000/Silicone_breast_implants_and_autoimmune_rheumatic.12.aspx. Acesso em: 10 set. 2022.

VERA-LASTRA, O. L. *et al.* Autoimmune/Inflammatory Syndrome induced by silicone breast implant and risk factors associated to autoimmune diseases. **Rheumatology**, Sunnyvale, v. 9, n. 1, jul. 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/335313745_AutoimmuneInflammatory_Syndrome_Induced_by_Silicone_Breast_Implant_and_Risk_Factors_Associated_to_Autoimmune_Diseases. Acesso em: 10 set. 2022.

WATAD, A. *et al.* The ASIA syndrome: basic concepts. **Mediterranean Journal Rheumatology**, [S. l.], v. 28, n. 2, p. 64-69, jun. 2017. Disponível em: <https://cyberleninka.ru/article/n/the-asia-syndrome-basic-concepts>. Acesso em: 17 set. 2022.

WEE, C. E. *et al.* Understanding Breast Implant Illness, before and after explantation: a patient-reported outcomes study. **Annals Plastic Surgery**, [S. l.], v. 85, p. 82-86, jul. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294749/>. Acesso em: 17 set. 2022.

WOŹNIAK-ROSZKOWSKA, E. *et al.* Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement with polyacrylamide hydrogel: a study in Poland. **Rheumatology International**, [S. l.], v. 40, p. 1851-1856, maio 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-020-04605-5>. Acesso em: 10 set. 2022.

YANG, S. *et al.* Understanding Breast Implant Illness: etiology is the key. **Aesthetic Surgery Journal**, [S. l.], v. 42, n. 4, p. 370-377, abr. 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/advance-article/doi/10.1093/asj/sjab197/6237862>. Acesso em: 17 set. 2022.