



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**VICTÓRIA CAROLINA REIS DE OLIVEIRA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE IMPLANTE MAMÁRIO E O DESENVOLVIMENTO DE  
DOENÇAS AUTOIMUNES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

**Salvador - BA**

**2022**

**VICTÓRIA CAROLINA REIS DE OLIVEIRA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE IMPLANTE MAMÁRIO E O DESENVOLVIMENTO DE  
DOENÇAS AUTOIMUNES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito para aprovação parcial no 4º ano de medicina.

Orientador: Dr. José Humberto Oliveira Campos

**Salvador – BA**

**2022**

**VICTÓRIA CAROLINA REIS DE OLIVEIRA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE IMPLANTE MAMÁRIO E O DESENVOLVIMENTO DE  
DOENÇAS AUTOIMUNES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito para aprovação parcial no 4º ano de medicina.

Data de aprovação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Banca Examinadora

---

Nome do 1º componente da banca

Titulação / Instituição

---

Nome do 2º componente da banca

Titulação / Instituição

---

Nome do 3º componente da banca

Titulação / Instituição

**Dedico esse trabalho à minha família,  
meus amigos, meu orientador e à minha  
professora de metodologia da pesquisa.**

## RESUMO

**Introdução:** A cirurgia de implante mamário é um dos procedimentos cirúrgicos estéticos mais realizados na atualidade. Entretanto, o desenvolvimento de sintomas autoimunes em pacientes após serem submetidos à cirurgia tem causado um alerta na sociedade. A síndrome ASIA tem o silicone como um dos adjuvantes capazes de desencadear respostas do sistema imune contra seus próprios antígenos e alguns pacientes que se encaixam nos critérios da ASIA já foram diagnosticados com doenças autoimunes. Porém, a associação entre implante mamário e doença autoimunes ainda precisa de mais estudos para melhor compreensão do tema. **Objetivo:** Avaliar a associação entre implante mamário e o desenvolvimento de doenças autoimunes. **Métodos:** Este trabalho trata-se de uma revisão sistemática que utilizou a metodologia sistematizada a partir do protocolo PRISMA, com busca realizada nas bases de dados PubMed e Scielo e com a qualidade dos estudos avaliada pela ferramenta STROBE. **Resultados:** Dos 90 artigos encontrados na pesquisa, 5 preencheram os critérios de elegibilidade para análise, sendo todos estudos de coortes, 4 prospectivas e 1 retrospectiva. Os estudos relataram o aparecimento de sintomas e/ou doenças autoimunes em mulheres com implante mamário de silicone, além do surgimento de autoanticorpos. **Conclusão:** Essa revisão sistemática constatou uma incerteza acerca da ação do silicone como causador de doenças autoimunes, mas observou uma associação entre implante mamário e o aparecimento de sintomas autoimunes.

**Palavras-chave:** Implante mamário. Doenças autoimunes.

## ABSTRACT

**Background:** Breast implant surgery is one of the most commonly performed surgical procedures nowadays. However, the development of autoimmune symptoms in patients after undergoing surgery has caused an alert in society. ASIA syndrome has silicone as one of the adjuvants capable of triggering responses of the immune system against its own antigens and some patients that fit the criteria of ASIA have already been diagnosed with autoimmune diseases. Although, the association between breast implant and autoimmune diseases still needs further studies to better understand the topic. **Objective:** To evaluate the association between breast implant and the development of autoimmune diseases. **Methods:** This work is a systematic review that used the systematized methodology based on the PRISMA protocol, with a search carried out in the PubMed and Scielo databases and with the quality of the studies evaluated by the STROBE tool. **Results:** Of the 90 articles found in the research, 5 met the eligibility criteria for analysis, all of being cohort studies, 4 prospective and 1 retrospective. Studies have reported the appearance of symptoms and/or autoimmune diseases in women with silicone breast implants, and also the appearance of autoantibodies. **Conclusion:** This systematic review found an uncertainty about the action of silicone as a cause of autoimmune diseases, but observed an association between breast implants and the onset of autoimmune symptoms.

**Keywords:** Breast implant. Autoimmune diseases.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	7
2. OBJETIVO .....	8
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	9
4. METODOLOGIA.....	12
4.1 Estratégia de busca .....	12
4.2 Critérios de inclusão.....	12
4.3 Critérios de exclusão.....	12
4.4 Identificação e seleção de estudos .....	12
4.5 Extração de dados.....	13
5. RESULTADOS .....	14
5.1 Identificação e seleção de estudos .....	14
5.2 Características gerais dos estudos selecionados .....	15
5.3 Metodologia dos estudos incluídos .....	16
5.4 Análise da qualidade dos estudos .....	17
5.5 Resultado individual dos estudos .....	18
6. DISCUSSÃO .....	20
7. CONCLUSÃO.....	23
8. REFERÊNCIAS.....	24
9. ANEXOS .....	26

## 1. INTRODUÇÃO

As cirurgias de implantes mamários começaram a ser realizadas em 1962, perpetuando até os dias de hoje, tendo sido feitas por milhões de mulheres ao redor do mundo<sup>1</sup>. Entretanto, com a aparecimento da síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes (síndrome ASIA), as informações que diziam que o silicone era biologicamente relativamente inerte passaram a ser contestadas<sup>2</sup>. Esta síndrome foi primeiramente descrita por Shoenfeld<sup>3</sup> em 2011, no qual foi questionado uma possível relação entre uma exposição ao silicone e o aparecimento de uma possível síndrome não definida.

Tais adjuvantes, que induzem tal síndrome, tem como ação desencadear uma resposta imune amplificada a um antígeno específico e a dúvida existente é se o silicone é capaz de agir como um adjuvante e causar o surgimento da síndrome ASIA em algumas mulheres que foram submetidas à cirurgia de implante mamário<sup>4</sup>. Os estudos em desenvolvimento sugerem a existência da síndrome de incompatibilidade de implantes de silicone (SIIS), sendo essa considerada um subtipo da síndrome ASIA<sup>5</sup>. Acredita-se que a SIIS é uma consequência da cirurgia de implante mamário que pode apresentar diversos sintomas, como mialgias, artralguas, fadiga crônica, distúrbios do sono e até comprometimento cognitivo<sup>5</sup>.

Contudo, devido a multifatorialidade envolvida no desenvolvimento da autoimunidade e também de doenças autoimunes, ainda não foi comprovada a relação definitiva entre o implante mamário e o desenvolvimento da síndrome ASIA<sup>4</sup>. Mas, mesmo sem uma ligação comprovada entre implante de silicone e o desenvolvimento de doenças autoimunes, a melhoria dos sinais clínicos após o explante em cerca de 50% dos pacientes, bem como o aparecimento de sintomas em quase 75% dos casos que possuem alguma complicação (ruptura, derrame, encapsulamento, infecção), torna relevante o debate e uma possível relação do silicone com os sintomas é sugerida<sup>3</sup>. Diante do que foi exposto, percebe-se a necessidade de mais estudos na área para poder compreender mais sobre o tema.



## **2. OBJETIVO**

Avaliar a associação entre implante mamário e o desenvolvimento de doenças autoimunes.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

Segundo dados de uma pesquisa global de 2019 da Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética (International Society of Aesthetic Plastic Surgery, ISAPS), a mamoplastia de aumento é o procedimento cirúrgico cosmético mais comum, totalizando 15,8% de todos os procedimentos, apesar de ter apresentado uma notável redução no último ano<sup>6</sup>. A cirurgia de implante de silicone pode ser indicada tanto por questões unicamente estéticas, a exemplo do aumento do seio, como por necessidade de uma cirurgia reparadora, a exemplo dos casos de reconstrução mamária, que ajudam mulheres que passaram por problemas de saúde, como o câncer de mama, e tiveram que ser mastectomizadas<sup>7</sup>.

Com relação à prótese mamária, esta é preenchida com silicone ou com solução salina e envolta por uma cápsula de um polímero sólido de silicone, podendo esta cápsula ser lisa ou texturizada<sup>7</sup>. Enquanto a superfície lisa permite que a cápsula se mova com relativa liberdade, a texturizada adere melhor aos tecidos, minimizando a movimentação<sup>7</sup>. Sobre a escolha da prótese, é importante analisar alguns fatores, como a anatomia do paciente, o resultado estético desejado e os tecidos adjacentes<sup>7</sup>.

Buscando reduzir complicações e melhorar a estética das mamas, os implantes mamários evoluíram nos últimos anos, entretanto os riscos ainda existem, tanto da cirurgia em geral, quanto relacionado ao próprio implante<sup>7</sup>. E, apesar dos principais problemas relacionados ao implante mamário serem a contração capsular e o rompimento da cápsula<sup>7</sup>, o desenvolvimento de doenças autoimunes também tem sido questionado como uma possível complicação associada ao silicone<sup>3</sup>.

A doença autoimune é uma condição crônica em que o corpo passa a produzir anticorpos que atacam seus próprios antígenos<sup>8</sup>. Entretanto, diagnosticar tal doença é um desafio, devido às suas múltiplas causas e diversidade de expressão em humanos e, apesar de terem diversos tipos de doenças autoimunes, cada uma com suas características diferentes, mais de uma delas pode acometer o mesmo paciente<sup>8</sup>.

Por muitos anos a exposição ao silicone e sua relação com o aparecimento de sintomas autoimunes tem sido motivo para debate<sup>3</sup>. Isso porque, de acordo com a síndrome ASIA, o silicone seria capaz de agir como um adjuvante, causando uma amplificação da resposta imunológica aos antígenos do próprio corpo, podendo ser, assim, um desencadeador de doenças autoimunes<sup>4</sup>. E, como um subtipo da síndrome

ASIA, estuda-se a possível existência da SIIS, que seria uma consequência do implante mamário e que cursa com diversos sintomas clínicos relacionados a doenças autoimunes, como mialgia, artralgia e fadiga crônica<sup>5</sup>.

Para Shoenfeld e Agmon-Levin (2011), os primeiros descritores dessa síndrome, o diagnóstico da síndrome ASIA baseia-se nos sinais clínicos, que são separados em critérios maiores e menores, sendo sugerido o diagnóstico caso sejam preenchidos dois critérios maiores ou um maior e dois menores (**Figura 1**)<sup>3</sup>.

Suggested criteria for the diagnosis of 'ASIA'.

<p><b>Major Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposure to an external stimuli (Infection, vaccine, silicone, adjuvant) prior to clinical manifestations.</li> <li>• The appearance of 'typical' clinical manifestations: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Myalgia, Myositis or muscle weakness</li> <li>– Arthralgia and/or arthritis</li> <li>– Chronic fatigue, un-refreshing sleep or sleep disturbances</li> <li>– Neurological manifestations (especially associated with demyelination)</li> <li>– Cognitive impairment, memory loss</li> <li>– Pyrexia, dry mouth</li> </ul> </li> <li>• Removal of inciting agent induces improvement</li> <li>• Typical biopsy of involved organs</li> </ul> <p><b>Minor Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The appearance of autoantibodies or antibodies directed at the suspected adjuvant</li> <li>• Other clinical manifestations (i.e. irritable bowel syn.)</li> <li>• Specific HLA (i.e. HLA DRB1, HLA DQB1)</li> <li>• Evolvement of an autoimmune disease (i.e. MS, SSc)</li> </ul>
---

**Figura 1** – Critérios sugeridos para diagnóstico de ASIA.

No estudo de Cohen Tervaert e Kappel (2013), 32 participantes que preenchem os critérios para síndrome ASIA foram avaliados e 17 foram diagnosticados com doenças autoimunes, dentre elas esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, síndrome antifosfolípide, vasculite necrosante, esclerose múltipla, sarcoidose e doença de Chron<sup>9</sup>.

Colaris *et al* realizou um estudo comparativo entre duas coortes, a Maastricht (2014) e a Baylor College (1994), nas quais pessoas foram expostas ao silicone, sendo a maioria pelo uso do implante<sup>10</sup>. Na coorte Maastricht, composta por 100 participantes, os sintomas clínicos mais presentes foram artralgia e fadiga crônica e 34 pessoas foram diagnosticados com doenças autoimunes, como artrite reumatoide,

esclerose sistêmica, síndrome de Sjogren, síndrome antifosfolípide, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn, sarcoidose, esclerose múltipla, tireoidite de Hashimoto, policondrite recidivante, anemia perniciosa, líquen plano e amiotrofia neurálgica<sup>10</sup>. Além disso, 54 dos participantes tiveram o explante realizado, mostrando uma melhora dos sintomas clínicos em 50% (27) das pessoas<sup>10</sup>.

Na Baylor College, também composta de 100 participantes, houve uma compatibilidade entre os sintomas clínicos mais presentes, que também foram artralgia e fadiga crônica, entretanto não foi descrito o diagnóstico ou não de doenças autoimunes nos participantes<sup>10</sup>. Dessas 100 pessoas, 97 foram submetidas ao explante de silicone, porém se teve uma melhora ou não dos sintomas clínicos, também não foi descrito<sup>10</sup>.

Logo, percebe-se que mesmo que o silicone não haja diretamente no sistema imune, a questão levantada seria a sua ação enquanto adjuvante. Mesmo que não exista uma resposta imunológica específica do sistema imune ao silicone, este pode promover uma reação a outros antígenos e, por conseguinte, causar o desenvolvimento de doenças autoimunes em indivíduos predispostos geneticamente<sup>11</sup>.

Diante do exposto, parece legítima e de extrema relevância a avaliação sobre a associação entre implante mamário e o desenvolvimento de doenças autoimunes.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Estratégia de busca**

A busca dos artigos foi realizada a partir do dia 20 de agosto de 2021 até 20 de setembro de 2021 na base de dados eletrônica PubMed, SciELO e Cochrane, sendo feita por meio da combinação de descritores, incluindo termos do *Medical Subject Headings* (MeSH), dos Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e contrações de descritores. A revisão sistemática se restringiu a publicações em inglês. Ademais, o protocolo PRISMA foi utilizado para nortear a presente revisão sistemática. As palavras-chave foram: *autoimmune diseases*; *breast implant*. Os termos usados para a identificação dos artigos que foram analisados eram relacionados à população de interesse e ao objeto de estudo, assim: ("autoimmune diseases"[MeSH Terms] OR ("autoimmune"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "autoimmune diseases"[All Fields]) AND ("breast implants"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "breast implants"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "implant"[All Fields]) OR "breast implant"[All Fields] OR "breast implantation"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "implantation"[All Fields]) OR "breast implantation"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "implant"[All Fields])). Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas manualmente, como forma de enriquecer o trabalho.

### **4.2 Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão foram: estudos com mulheres, com idade maior ou igual a 18 anos, que tenham realizado cirurgia de implante mamário e que tenham avaliado o desenvolvimento de doenças autoimunes. Artigos publicados a partir de 2010. Artigos publicados até setembro de 2021. Estudo do tipo coorte.

### **4.3 Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão foram: mulheres que apresentaram sintomas de doenças autoimunes previamente ao silicone; estudos envolvendo mulheres em período gestacional, cartas, resumos, anais de congresso e descrições de casos clínicos.

### **4.4 Identificação e seleção de estudos**

Dois autores foram responsáveis pela leitura dos títulos e dos resumos de cada trabalho pré-selecionado, a fim de identificar somente os estudos que preenchem corretamente os critérios de inclusão. Prosseguiram com a leitura dos artigos, para

assegurar os critérios da revisão sistemática. Quaisquer divergências entre os autores foram resolvidas por meio de discussão e diálogo.

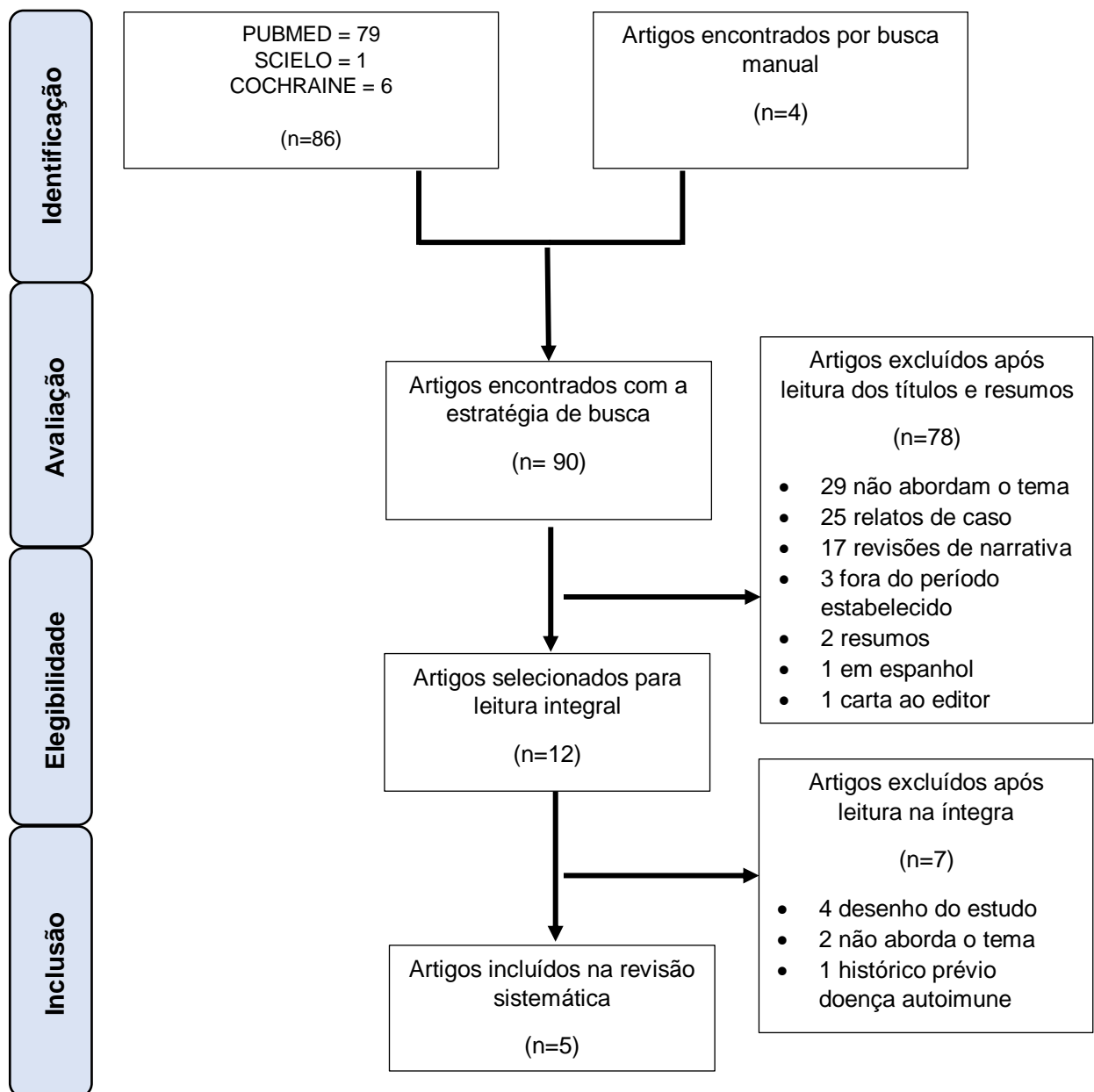
#### **4.5 Extração de dados**

Os autores coletaram os dados por meio de um formulário de coleta pré-definido e revisaram os dados extraídos. As características dos estudos extraídos incluíram: autores, ano de publicação, origem geográfica, número de participantes, idade média dos participantes, desenho do estudo, tempo médio entre a implantação do silicone e aparecimento dos sintomas, motivo da cirurgia e duração do estudo. Além disso, foram registrados dados sobre os sintomas apresentados, critérios e métodos diagnósticos e doenças autoimunes diagnosticadas. Para avaliar os estudos de coortes selecionados, foi utilizado o Formulário de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa (NOS). O risco de viés foi analisado pontuando-se os domínios (seleção, comparabilidade e resultado/desfecho). Após a soma das pontuações, os estudos foram classificados em (boa qualidade, qualidade justa e má qualidade).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Identificação e seleção dos estudos

Dos 90 estudos reunidos pela estratégia de busca, 12 textos completos foram obtidos para leitura. Destes, 4 artigos foram excluídos devido ao desenho do estudo. 2 foram excluídos por não abordarem o tema desta revisão. 1 foi excluído por eleger mulheres com doença autoimune prévia ao silicone. Finalmente 5 atingiram os critérios de inclusão propostos para a revisão sistemática (figura 2).



**Figura 2** – Fluxograma dos estudos avaliados nesta revisão.

## 5.2 Características gerais dos estudos selecionados

As características principais dos estudos incluídos na revisão sistemática estão relatadas na Tabela 1. As amostras variam de 30 a 23.847 (n total = 24.208), sendo todas mulheres e com média de idade de 48.2 anos. O tempo médio entre a implantação da prótese e o aparecimento de sintomas segundo os estudos que evidenciaram esse dado foi de 9.77 anos (variou de 4.5 a 16.1). A média de duração das coortes foi de 6.62 anos, variando entre 1 ano e 18 anos, sendo que um estudo não relatou sua duração. A qualidade dos estudos com o Formulário de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa (NOS) está relatada na figura 2.

**Tabela 1** – Características dos estudos de coorte presentes na revisão sistemática.

Autores	País	Ano	N	Média Idades (anos)	Desenho do estudo	Tempo médio entre implantação e aparecimento de sintomas (anos)	Duração (anos)
Lee <i>et al.</i> <sup>12</sup>	EUA	2011	23.847 (total) 3.950(CI) 19.897(SI)	56.75	Coorte Prospectiva	NI	5.5
Tervaert <i>et al.</i> <sup>13</sup>	Holanda	2013	32 (CI)	49	Coorte Prospectiva	10	2
Maijers <i>et al.</i> <sup>14</sup>	Holanda	2013	80 (CI)	47	Coorte Prospectiva	4.5	1
Khoo <i>et al.</i> <sup>15</sup>	Australia	2019	30 (CI) 90(SI)	47.9	Coorte Retrospectiva	16.1	18
Halpert <i>et al.</i> <sup>16</sup>	Israel	2021	129 (total) 93 (CI) 36 (SI)	40.5	Coorte Prospectiva	12 (A) 5 (R)	NI

Legenda → A: aumento; R: reconstrução; O: outros; NI: não informado; CI: com implante; SI: sem implante.

Através dos estudos que trouxeram dados acerca do motivo para a realização do implante mamário, podemos ver uma prevalência de cirurgias estéticas com objetivo de aumento mamário. Das 3.954 pessoas com implante mamário com motivos especificados, 2.011 (50.9%) foram para aumento, 1.230 (31.1%) foram para reconstrução e 713 (18%) alegaram outros motivos.

**Tabela 2** – Relação entre o número de cirurgias e o motivo para o implante.

Autores	Reconstrução	Aumento (estética)	Outros	Total
Lee <i>et al.</i> <sup>12</sup>	1.202	1.866	713	3.781



<b>Tervaert <i>et al.</i><sup>13</sup></b>	NI	NI	NI	32
<b>Maijers <i>et al.</i><sup>14</sup></b>	9	71	0	80
<b>Khoo <i>et al.</i><sup>15</sup></b>	NI	NI	NI	30
<b>Halpert <i>et al.</i><sup>16</sup></b>	19	74	0	93

### 5.3 Metodologia dos estudos incluídos

Lee *et al.*<sup>12</sup> investigaram a associação entre implantes mamários e o risco para doenças do tecido conjuntivo (DTC). Foram avaliadas 23.847 mulheres, sendo 3.950 com implante mamário e 19.897 sem. Os métodos diagnósticos foram um questionário de triagem de DTC validado (CSQ) para sinais e sintomas e registros médicos. Dividiram as DTCs em três níveis de diagnóstico, do menos para o mais preciso: DTCs autorreferidas, DTCs que satisfazem o processo de triagem no CSQ e DTCs confirmadas por meio de registros médicos.

Tervaert *et al.*<sup>13</sup> analisaram o impacto dos implantes mamários de silicone no sistema imunológico. 32 mulheres encaminhadas ao JWCT (Clínica de Imunologia da Universidade de Maastricht) tinham implante e foram avaliadas e preencheriam os critérios para a síndrome de incompatibilidade de implantes de silicone (SIIS) se apresentassem sinais ou sintomas de alergia ao silicone, contratura capsular e/ou manifestações sistêmicas, como fadiga crônica, artralgia, mialgias, astenia e/ou febre. Foram classificadas como sofrendo de ASIA quando preenchessem os critérios de Shoenfeld (**Figura 1**). Para diagnóstico de DTCs e síndrome anti-fosfolípídeo foram usados critérios padrão. O diagnóstico de linfoma não-Hodgkin foi feito baseado na evidência da doença linfoproliferativa da medula óssea.

Maijers *et al.*<sup>14</sup> avaliaram 80 mulheres com implante mamários e sintomas sistêmicos no Centro médico da Universidade Livre de Amsterdã. Obtiveram um histórico médico detalhado, características dos implantes e sintomas apresentados. Exame físico com foco em mama e linfonodo axilares, além disso, todas as mulheres fizeram radiografia de tórax e exames como PCR, hemoglobina, trombócitos, leucócitos com diferenciação, função renal, enzimas hepáticas e FAN. Dados também foram obtidos por meio de questionário e analisados pelo SPSS. Os sintomas foram comparados com os critérios de ASIA (**Figura 1**).

Khoo *et al.*<sup>15</sup> pesquisaram nos arquivos eletrônicos do Hospital Royal Adelaide entre 2000 e 2017 pacientes que haviam recebido implante mamário de silicone antes do diagnóstico de doença reumatológica. Registraram dados demográficos,

diagnóstico reumatológico, detalhes do implante, comorbidades e alergias. Selecionaram controles da mesma clínica, pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou esclerose sistêmica que não tinham recebido implante de silicone para comparar com o grupo de casos. A comparação de casos com controles foi feita usando o teste exato de Fisher.

Halpert *et al*<sup>16</sup> estudaram mulheres no Centro Médico Sheba que possuíam sintomas que associavam aos implantes. 129 mulheres foram eleitas, 93 com implante e 36 sem. Foram avaliados o nível circulante de autoanticorpos contra receptores acoplados à proteína G nas mulheres sintomáticas com implante. E  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

#### 5.4 Análise da qualidade dos estudos

Com relação aos estudos, apenas 1 foi classificado com boa qualidade metodológica. Observou-se que o critério de comparabilidade foi o menos pontuado dentre os estudos, sendo que, 2 deles não possuíam grupo controle e grupo tratamento. Lee *et al*<sup>12</sup> foi classificado como qualidade justa, somando um total de 6 pontos, apresentando falhas na verificação da seleção e exposição, com perda de seguimento maior que 20%. Tervaert *et al*<sup>13</sup> foi classificado como má qualidade metodológica, somando um total de 2 pontos, apresentando falhas na seleção, comparabilidade e exposição. Maijers *et al*<sup>14</sup> foi classificado como má qualidade metodológica, somando um total de 4 pontos, apresentando falhas na seleção, comparabilidade e exposição. Khoo *et al*<sup>15</sup> foi classificado como boa qualidade metodológica, somando um total de 8 pontos, apresentando falha na seleção. Halpert *et al*<sup>16</sup> foi classificado como má qualidade metodológica, somando um total de 6 pontos, apresentando falha na seleção e exposição.

Referência	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total
Lee <i>et al.</i> <sup>12</sup>	2	2	2	6
Tervaert <i>et al.</i> <sup>13</sup>	1	0	1	2
Maijers <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2	0	2	4
Khoo <i>et al.</i> <sup>15</sup>	3	2	3	8
Halpert <i>et al.</i> <sup>16</sup>	3	2	1	6

**Tabela 3** – avaliação da qualidade dos estudos selecionados, com base nos itens do Formulário de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa (NOS).

## 5.5 Resultado individual dos estudos

Lee *et al*<sup>2</sup> compararam a presença de doenças do tecido conjuntivo (DTCs) em mulheres com ou sem implante mamário. 113 mulheres do grupo de implantes reportaram a presença de alguma DTC, enquanto 377 sem implantes o fizeram. Dos CTDs, RA foi o CTD mais comumente relatado, numerando 54 e 218 casos, respectivamente, nos dois grupos. Artrite reumatoide (AR) foi a doença mais prevalente, seguida por lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerodermia, síndrome de Sjogren, dermatomiosite/polimiosite e outras doenças. Para todas as DTCs confirmadas pelo prontuário médico, os implantes mamários foram associados a um aumento de 39% no risco na análise por idade.

Tervaert *et al*<sup>3</sup> avaliaram 32 pacientes, todas apresentavam síndrome de incompatibilidade de implantes de silicone (SIIS) e história de implantes de silicone. Além disso, todas preencheram os critérios diagnósticos para ASIA (**Figura 1**). 2 pacientes foram diagnosticados com linfoma não-Hodgkin. 17 pacientes foram diagnosticados com doença autoimune sistêmica. 6 das 17 tinham uma DTC: 1 esclerose sistêmica, 1 lúpus eritematoso sistêmico, 2 síndrome de Sjogren e 2 síndrome antifosfolípide. 6 de 17 foram diagnosticados com vasculite necrosante sistêmica. 1 paciente tinha esclerose múltipla, 3 tinham sarcoidose e 1 doença de Crohn. 7 pacientes tinham doenças autoimunes específicas de órgãos, sendo 4 anemia perniciosa e 3 tireoidite autoimune. 15 dos 32 pacientes tinham imunodeficiência.

Maijers *et al*<sup>4</sup> avaliaram 80 mulheres com implante mamário de silicone e 79% destas apresentaram sintomas locais como dor e contratatura capsular. Todas as mulheres reportaram sintomas sistêmicos, sendo o mais frequente fadiga (89%), seguido por neurastenia (74%), artralgia (69%), mialgia (65%), rigidez matinal (65%), suor noturno (63%), dispneia (45%), problemas cognitivos (35%), sintomas dermatológicos (31%), desordem do trato digestivo (30%) e alopecia (23%). Todas tiveram ao menos dois critérios maiores dos critérios para ASIA e 79% preencheram  $\geq 3$  critérios (**Figura 1**). 11 das 80 mulheres foram diagnosticadas com doença autoimune: síndrome antifosfolípide (n=1), esclerodermia (n=1), LES (n=1), síndrome de Sjogren (n=2), colite ulcerativa (n=1), doença de Crohn (n=1), artrite psoriática (n=2), hepatite autoimune (n=1), anemia perniciosa (n=2) e líquen escleroatrófico (n=2).

Khoo *et al.*<sup>15</sup> identificaram 30 pacientes que haviam recebido implante mamário de silicone e posteriormente passaram a apresentar sintomas autoimune. 9 tiveram ruptura da cápsula, 4 foram submetidos à remoção do implante sem ruptura documentada. Os diagnósticos reumatológicos foram: esclerose sistêmica (n=7), síndrome de Sjogren (n=4), fibromialgia (n=3) e artrite reumatoide (n=3). 12 foram diagnosticados com depressão, 6 com fibromialgia e 3 com síndrome da fadiga crônica. Comparando com os controles de LES, não teve diferença na incidência de depressão, fibromialgia, síndrome da fadiga crônica. Alergias medicamentosas foram mais comuns nos controles de LES (55.6% x 16.7%,  $p=0,0008$ ). Já comparando com os controles de ES, tiveram mais casos do que controles diagnosticados com fibromialgia e/ou síndrome da fadiga crônica (20% x 2.2%,  $p=0,01$ ). Não teve diferença estatística entre alergias atópicas ou medicamentosas.

Halpert *et al.*<sup>16</sup> utilizaram testes ELISA para 11 autoanticorpo e encontraram uma redução no nível sérico do receptor adrenérgico anti- $\beta_1$  ( $p<0,001$ ), receptor anti-angiotensina II tipo 1 ( $p < 0,001$ ) e autoanticorpos do receptor de antiendotelina do tipo A ( $p = 0,001$ ) em mulheres com implantes mamários de silicone em comparação com mulheres saudáveis pareadas com idade. Os sintomas clínicos mais comuns relatados por mulheres com implante de silicone foram fadiga crônica (84,7%), dor generalizada (62,7%), comprometimento da memória (57,2%), distúrbios do sono (56,1%) e boca seca (51,7%). 45,2% das mulheres com SBIs tinham uma história familiar positiva de doenças autoimunes. O autoanticorpo anti-receptor adrenérgico  $\beta_1$  se correlacionou negativamente com um maior número de manifestações clínicas em comparação com todos os outros autoanticorpos, logo seu desequilíbrio do nível circulante pode ser forte indicador de disautonomia em mulheres com implantes de silicone.

Referências	Artrite reumatoide	LES	ES	Síndrome de Sjogren
Lee <i>et al.</i> <sup>12</sup>	272	27	12	62
Tervaert <i>et al.</i> <sup>13</sup>	NI	1	1	2
Maijers <i>et al.</i> <sup>14</sup>	NI	1	1	2
Khoo <i>et al.</i> <sup>15</sup>	3	NI	7	4
Halpert <i>et al.</i> <sup>16</sup>	NI	NI	NI	NI

**Tabela 4** – Doenças mais prevalentes nos estudos avaliados

## 6. DISCUSSÃO

O debate acerca da relação entre implante mamário e o desenvolvimento de doenças autoimunes existe desde o início das cirurgias de prótese de silicone, sugerindo este como o responsável por uma resposta inflamatória e/ou autoimune. Nesta revisão sistemática composta por cinco estudos, envolvendo uma amostra de 24.208 participantes do sexo feminino, avaliamos a associação entre implante mamário e o desenvolvimento de doenças autoimunes. O principal achado desta revisão sistemática inclui o aparecimento de um padrão de sintomas sistêmicos em mulheres que passaram pela cirurgia de implante mamário, bem como o diagnóstico de doenças autoimunes.

Quanto às doenças autoimunes diagnosticadas em mulheres após a cirurgia de implante mamário, observou-se que artrite reumatoide (275 casos), síndrome de Sjogren (70 casos), lúpus eritematoso sistêmico (29 casos) e esclerose sistêmica (21 casos) foram as doenças mais prevalentes nos estudos incluídos nesta revisão sistemática. Ademais, outras doenças foram diagnosticadas, como síndrome antifosfolípide vasculite necrosante sistêmica, esclerose múltipla, sarcoidose, dermatomiosite, doença de Chron, colite ulcerativa, artrite psoriática, hepatite autoimune, líquen escleroatrófico, anemia perniciosa, tireoidite autoimune e fibromialgia. As doenças mais prevalentes: artrite reumatoide, síndrome de Sjogren, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose sistêmica acometeram, respectivamente, apenas 1,13% (275 casos), 0,28% (70 casos) 0,12% (29 casos) e 0,09% (21 casos) da amostra total de 24.208 pacientes, nesse sentido, os desfechos autoimunes foram poucos entre as pacientes. Na literatura é ressaltado o fato de o desfecho estudado, doenças autoimunes, ser raro, ou seja, com baixas incidências; as taxas de incidência de esclerose sistêmica, síndrome de Sjogren, artrite reumatoide e lúpus em mulheres que vivem nos Estados Unidos são cerca de 0,6, 0,7, 5,4 e 5,4, respectivamente, por 10.000 pessoas-ano<sup>17</sup>. Desse modo, é sugerido um aumento no risco de esclerose sistêmica, artrite reumatoide e síndrome de Sjogren, mas com incerteza entre a causalidade da exposição das pacientes ao implante mamário de silicone e o surgimento da doença autoimune<sup>18</sup>.

Dentre os sintomas apresentados por essas mulheres, os mais frequentes foram fadiga crônica, neurastenia, artralgia, mialgia, comprometimento da memória, distúrbios do sono e dispneia. Outras manifestações também observadas abrangeram diversos sistemas do corpo humano, como problemas cognitivos, dermatológicos e

gastrointestinais. Maijers *et al*<sup>14</sup> relataram 80 mulheres, das quais 60% apresentaram alguns destes sintomas. Tervaert *et al*<sup>13</sup> descreveram 32 pacientes também apresentando sintomas autoimunes, tais como fadiga, artralgia, mialgia, astenia e febre. Além disso, Halpert *et al*<sup>16</sup> sugerem como explicação para tais manifestações clínicas a presença de autoanticorpos contra o sistema nervoso autônomo em mulheres com implante mamário de silicone. Uma vez que a ruptura da cápsula representa uma maior exposição ao silicone, seria importante estudar se nesses o desfecho (desenvolvimento de sintomas/doenças autoimunes) aconteceria em menor tempo.

Com relação à cirurgia de explante de silicone, Maijers *et al*<sup>14</sup> relataram uma diminuição significativa dos sintomas em aproximadamente 70% das mulheres submetidas ao explante de silicone e o desaparecimento completo dessas manifestações em 18%. A literatura traz dados semelhantes, Boer *et al*<sup>19</sup> relataram uma melhora das queixas relacionadas ao silicone em 75% das pacientes, enquanto que as doenças autoimunes melhoraram em 56%, contudo, ressaltou o uso de terapia imunossupressora combinada ao explante na maioria desses pacientes, isso porque partículas de silicone podem já ter migrado para os tecidos e linfonodos, o que esclarece o fato de autoanticorpos permanecerem no corpo mesmo após o explante. Boer *et al*<sup>19</sup> sugerem uma diminuição da resposta autoimune após o explante e/ou uma redução dos sinais nociceptivos como a causa da melhora dos sintomas, entretanto, mais pesquisas devem ser realizadas.

O fator idade também é importante a ser analisado nas mulheres que manifestaram sintomas e/ou doenças autoimunes. Lee *et al*<sup>12</sup> apresentaram uma média de idade de 56.75 anos, Tervaert *et al*<sup>13</sup> de 49 anos, Maijers *et al*<sup>14</sup> de 47 anos, Khoo *et al*<sup>15</sup> de 47.9 anos e Halpert *et al*<sup>16</sup> de 40.5 anos. Com isso podemos observar a semelhança entre as médias de idades obtidas pelos estudos e o aparecimento de sintomas autoimunes, o que sugere uma prevalência das manifestações clínicas em mulheres com média de 48.2 anos. A literatura discorda e não traz idade como fator de risco, mas Goren *et al*<sup>20</sup> pontua quatro grupos de mulheres que possuem risco de desenvolvimento de ASIA: pessoas com autoimunidade associada à algum adjuvante anteriormente, indivíduos com doenças autoimunes prévias, pacientes com histórico de alergias ou distúrbios atópicos e pessoas propensas a desenvolver doenças autoimunes por predisposição genética.

Lee *et al*<sup>12</sup> tiveram como limitação a taxa baixa de respostas dos questionários, mas utilizou vários níveis de apuração para a DTC, utilizando desde autorretato até os prontuários. Tervaert *et al*<sup>13</sup> tiveram como limitação uma amostra pequena, entretanto fez uma nova descoberta que metade de seus pacientes com implante mamário tem uma imunodeficiência humoral. Maijers *et al*<sup>14</sup> tiveram como limitação não ter um grupo controle, mas notaram uma melhora significativa em muitos pacientes após o explante. Khoo *et al*<sup>15</sup> tiveram como limitação o fato de ser um estudo retrospectivo, não acompanhando as pacientes após o explante mamário mas concluíram que fibromialgia e fadiga crônica são mais comuns em pacientes com implante de silicone do que os controles. Halpert *et al*<sup>16</sup> tiveram como limitação o pequeno número de soro de controles saudáveis usados para medir o nível circulante de autoanticorpos contra os receptores do sistema nervoso autônomo, entretanto encontraram diferenças importantes nos níveis circulantes de autoanticorpos em mulheres com implante em comparação com mulheres sem implante.

Esta revisão sistemática tem como desafio a raridade do desfecho estudado, isto faz com que os estudos tenham que acompanhar muitas mulheres e por um intervalo de tempo consideravelmente longo para que possa ser detectada uma associação com o risco de desenvolvimento de doença autoimunes. Outra limitação foi não ter relacionado a ruptura capsular e se isso seria capaz de aumentar tais riscos. No geral, apesar dessas limitações, podemos destacar nessa revisão sistemática que não foi possível excluir uma associação entre implante mamário e o desenvolvimento de doenças autoimunes. Fadiga crônica, mialgia e artralgia foram sintomas comumente reportados pelas pacientes. Contudo o desfecho de doenças autoimunes foi baixo e necessita de mais estudos para predizer este risco.

## **7. CONCLUSÃO**

No presente momento, permanece a incerteza acerca da ação do silicone como adjuvante em doenças autoimunes, assim como sua concreta associação com a síndrome ASIA. De acordo com os estudos analisados, uma correlação entre implante mamário e o desenvolvimento de doenças autoimunes foi observada. Sintomas como fadiga crônica, mialgia e artralgia foram frequentemente relatados pelas usuárias do implante mamário, além disso, a melhora dos sintomas após a cirurgia de explante também foi relatada pelas pacientes que se submeteram ao procedimento, ressaltando a importância de manter os indivíduos que consideram colocar silicone informados sobre o assunto. Devido à isso e como forma de elucidar esse questionamento, faz-se necessário mais estudos sobre o tema e mais dados são necessários sobre a segurança do implante mamário.



## 8. REFERÊNCIAS

1. 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. *Int J Epidemiol.* 2018;47(6):1846–54.
2. 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.
3. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. “ASIA” - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011;36(1):4–8.
4. Cordel E, Reix N, Mathelin C. ASIA syndrome associated with breast implants: Fortuitous link or association? *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020;48(10):754–62.
5. Fuzzard SK, Teixeira R, Zinn R. A Review of the Literature on the Management of Silicone Implant Incompatibility Syndrome. *Aesthetic Plast Surg.* 2019;43(5):1145–9.
6. International I, On S. ISAPS Global Statistics 2019. 2019. Accessed May 4, 2021 <https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2020/12/Global-Survey-2019.pdf>. 2019;
7. Chao AH, Garza R, Povoski SP. A review of the use of silicone implants in breast surgery. *Expert Rev Med Devices.* 2016;13(2):143–56.
8. 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.
9. Kappel JWCTRM. Silicone implant incompatibility syndrome ( SIIS ): A frequent cause of ASIA ( Shoenfeld ’ s syndrome ). 2013;293–8.
10. 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.
11. 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;35(6):1643–8.
12. Lee IM, Cook NR, Shadick NA, Pereira E, Buring JE. Prospective cohort study

- of breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *Int J Epidemiol*. 2011;40(1):230–8.
13. 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.
  14. Maijers MC, de Blok CJM, Niessen FB, van der Veldt AAM, Ritt MJPF, Winters HAH, et al. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: A descriptive cohort study. *Neth J Med*. 2014;71(10):534–40.
  15. 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.
  16. Halpert G, Watad A, Tsur AM, Dotan A, Quiros-Lim HE, Heidecke H, et al. Autoimmune dysautonomia in women with silicone breast implants. *J Autoimmun* [Internet]. 2021;120(March):102631. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102631>
  17. Coroneos CJ, Selber JC, Offodile AC, Butler CE, Clemens MW. US FDA Breast Implant Postapproval Studies: Long-term Outcomes in 99,993 Patients. *Ann Surg* [Internet]. 1 de janeiro de 2019 [citado 20 de abril de 2022];269(1):30–6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30222598/>
  18. Hoa S, Milord K, Hudson M, Nicolaidis SC, Bourré-Tessier J. Risk of rheumatic disease in breast implant users: a qualitative systematic review. *Gland Surg* [Internet]. 2021 [citado 20 de abril de 2022];10(8):2557–76. Available at: </pmc/articles/PMC8411075/>
  19. 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* [Internet]. 1 de fevereiro de 2017 [citado 20 de abril de 2022];65(1):25–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27412295/>
  20. Goren I, Segal G, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) evolution after silicone implants. Who is at risk? *Clin Rheumatol* [Internet]. 26 de outubro de 2015 [citado 20 de abril de 2022];34(10):1661–6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25877803/>



## Protocolo PRISMA

Seção/tópico	N. Item do checklist	Relatado na página n°
<b>TÍTULO</b>		
Titulo	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.
<b>RESUMO</b>		
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.
<b>INTRODUÇÃO</b>		
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS).
<b>MÉTODOS</b>		
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Critérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I <sup>2</sup> ) para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.
<b>RESULTADOS</b>		
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão (ver item 16)).
<b>DISCUSSÃO</b>		
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
<b>FINANCIAMENTO</b>		
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.

