



CURSO DE MEDICINA

PAULA COQUEIRO DE ARAUJO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME DE ASIA E MULHERES SUBMETIDAS AO
IMPLANTE DE SILICONE MAMÁRIO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2022

Paula Coqueiro de Araujo

**ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME DE ASIA E MULHERES SUBMETIDAS AO
IMPLANTE DE SILICONE MAMÁRIO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

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

Orientador: Diogo Maciel Lobão Vieira

Salvador

2022

RESUMO

Introdução: é crescente a quantidade de mulheres que apresentam a Síndrome Autoimune/Inflamatória Induzida por Adjuvantes (Síndrome de ASIA) como efeito adverso à cirurgia de mamoplastia com próteses de silicone; isso associado à um *background* genético. **Objetivos:** Analisar as formas de diagnóstico a Síndrome de ASIA em mulheres que foram submetidas ao implante de silicone mamário; além de avaliar possíveis fatores de risco, doenças associadas e clínica dessas pacientes. **Metodologia:** trata-se de uma Revisão Sistemática, com avaliação analítica dos dados coletados, secundários em relação à originalidade. Englobaram-se na coleta de dados estudos observacionais publicados entre 2011 e 2021, escritos em português, inglês ou espanhol, nas plataformas Pubmed, Scielo e Cochrane. Para verificação da qualidade dos artigos escolhidos, utilizou-se a diretriz *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE); para elaboração da estrutura do texto, qualidade e transparência, utilizou-se a diretriz *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). **Resultados:** As manifestações sindrômicas encontradas com significância estatística, foram Síndrome de *Sjögren*, Esclerodermia, Artrite Reumatóide, Esclerose Múltipla, Fibromialgia, desordem neurológica, Miosite, Sarcoidose, Vasculite, Psoríase, Hipotireoidismo e Hipertireoidismo. Outra forma de auxiliar no diagnóstico da síndrome de ASIA em pacientes com implante de silicone mamário é a laboratorial, através da pesquisa de autoanticorpos, como ANA/ENA, ANCA, ACL, Anti-CCP e IgM-RF. Como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome, foram achados a deficiência de vitamina D (<50 nmol/L) e a existência de uma doença autoimune prévia. **Conclusão:** a forma mais comum para diagnóstico da síndrome é através da clínica das pacientes, podendo ser usado o auxílio laboratorial da pesquisa de autoanticorpos; como fatores de risco, a deficiência de vitamina D e a presença de alguma doença autoimune prévia podem influenciar para o aparecimento da doença.

Palavras-chave: Síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes. ASIA. Implantes de silicone. Doença do silicone. Síndrome de incompatibilidade do silicone.

ABSTRACT

Feedback: There is a growing number of women who have Adjuvant-Induced Autoimmune/Inflammatory Syndrome (ASIA Syndrome) as an adverse effect of breast augmentation surgery with silicone implants, associated with a genetic background. **Objectives:** The present study claims to analyze the forms of diagnostic for the ASIA syndrome on women who underwent silicone breast prosthesis; in addition to evaluate possible risk factors, associated diseases and clinical status of these patients. **Methodology:** This article was written as a Systematic Review, with analytical evaluation of the collected data, secondary in relation to their originality. The collected data englobed observational studies published from 2011 to 2021, written in Portuguese, English and Spanish, in the platforms Pubmed, Scielo and Cochrane. To verify the quality of the articles chosen, were utilized the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guideline, to elaborate the text structure, quality, and transparency, were utilized the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guideline. **Results:** The syndromic manifestations with statistical significance found, related with the silicone implants, were *Sjögren's* syndrome, Scleroderma, Rheumatoid Arthritis, Multiple Sclerosis, Fibromyalgia, neurological disorder, Myositis, Sarcoidosis, Vasculitis, Psoriasis, Hypothyroidism and Hyperthyroidism. Another way to diagnose the ASIA syndrome in patients with silicone breast prosthesis is laboratory, through the search for autoantibodies, such as ANA/ENA, ANCA, ACA, Anti-CCP, and RF-IgM. As possible risk factors for the developing of the syndrome, were found vitamin D deficiency (<50 nmol/L) and the previous existence of another autoimmune disease. **Conclusion:** The most common form to diagnose the syndrome is by the clinical manifestations, using laboratory findings of autoantibodies as an aid; as risk factors, the deficiency of vitamin D and the presence of a previous autoimmune disease can influence in the appearing of the disease.

Keywords: Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. ASIA. Silicone implants. Silicone disease. Silicone implant incompatibility syndrome.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	5
2.	OBJETIVOS:	7
2.1	Geral.....	7
2.2	Específico.....	7
3.	REVISÃO DE LITERATURA.....	8
4.	METODOLOGIA.....	16
4.1	Desenho do estudo	16
4.2	Delimitação.....	16
4.3	Estratégia de busca.....	16
4.4	Seleção dos artigos.....	17
5.	RESULTADOS	20
6.	DISCUSSÃO	29
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
	<u>REFERÊNCIAS</u>	36

1. INTRODUÇÃO

Algumas técnicas para aumento mamário foram descritas ao longo da história, no entanto, os implantes mamários que possuem revestimento feito de silicone são recentes, sendo o primeiro realizado nos EUA pelo médico Frank Gerow, e datado no ano de 1962.¹ Segundo a Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica e Estética (ISAPS), no seu último ranking divulgado, em 2019, a mamoplastia de aumento continuava sendo o procedimento cirúrgico plástico mais realizado no mundo, apesar de ter sua incidência reduzida em 3,6% em relação à 2018.² Pelo fato de ser um procedimento cirúrgico relativamente recente, além do crescente número de mulheres que possuem prótese de silicone mamária (mesmo com a redução das cirurgias, apontada anteriormente), está em avanço a quantidade de mulheres que apresentam como efeito adverso à cirurgia, associado à um *background* genético, a Síndrome Autoimune Induzida por Adjuvantes (Síndrome de ASIA). Devido ao fato de essa síndrome não possuir exames laboratoriais ou de imagem acurados³, torna-se importante definir quais os melhores critérios clínicos para o correto diagnóstico e rastreamento dessa doença.

O presente estudo tem a finalidade contribuir para a lacuna da literatura que ainda existe sobre o tema, uma vez que há uma crescente, porém vagarosa, discussão acerca do mesmo. Desde que pessoas famosas no mundo virtual buscaram a cirurgia de explante das próteses de silicone mamárias, alegando possuírem a “doença do silicone” (*Breast Implant Illness*), esse termo foi se popularizando, e várias pessoas anônimas também passaram a buscar pela cirurgia de explante. Apesar de a mamoplastia de aumento trazer alguns riscos já comprovados à saúde⁴, a Doença do Silicone ainda não é reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como sendo uma doença real, o que gera o questionamento pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica e pela Sociedade Brasileira de Reumatologia a respeito de os sintomas apresentados pelas pacientes serem, na verdade, atrelados à outras condições, como a síndrome de ASIA - que se difere da Doença do Silicone.⁵ Esta síndrome ocorre quando uma pessoa que possua predisposição genética, introduz algum adjuvante em seu corpo⁶; portanto, é importante esclarecer tanto para profissionais, quanto para acadêmicos e pessoas que pensam em retirar ou colocar próteses, os termos apropriados a serem adotados, os verdadeiros riscos que as

peças possuem quando passam pela cirurgia de mamoplastia de aumento, e como identificar corretamente se os sintomas que estão sentindo correspondem à essa síndrome, de diagnóstico predominantemente clínico e ainda subjetivo. O presente estudo ainda busca aumentar a visibilidade acerca deste tema, trazer informações para profissionais da área de saúde ou para qualquer outro indivíduo que busque por maior conhecimento sobre o conteúdo, além de abrir um leque para que mais pesquisas consigam ser elaboradas sobre o assunto; quiçá, até novas formas de diagnóstico.

2. OBJETIVOS:

2.1 Geral

Analisar a formas de diagnosticar a Síndrome de ASIA em mulheres que foram submetidas ao implante de silicone mamário.

2.2 Específico

Analisar a síndrome de ASIA quanto aos fatores de risco, doenças associadas e clínica das pacientes com próteses de silicone mamárias.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Contemporaneamente, o aumento mamário é considerado como sinônimo de próteses com revestimento de silicone, preenchidas com silicone ou com solução salina; no entanto, ele já foi testado com muitos outros materiais.¹ Autotransplante de lipoma, injeções de parafina, marfim, bolas de vidro, borracha moída, cartilagem bovina, guta-percha, polietileno, poliuretano, *Silastic* e silicone líquido são alguns deles.¹ Na década de 1950, foram testados aumentos mamários utilizando tecidos autólogos, como retalhos torácicos locais e enxertos epidérmicos glúteos. Contudo, resultados insatisfatórios, assim como cicatrizes nos locais doadores, impediram a adoção dessa técnica em massa.¹ A era moderna dos implantes mamários iniciou em 1962, quando o médico Frank Gerow implantou próteses constituídas por silicone.¹

O silicone é um polímero sintético, de forma linear mais comum sendo polidimetilsiloxano [(CH₃)₂SiO]. Apesar de ter sido isolado em 1824, o processo era extremamente caro, sendo apenas em 1945 que Rochow teve o pioneirismo na produção de silicones comerciais.¹ Suas propriedades, como estabilidade em amplas faixas de temperatura, flexibilidade com “memória”, repelência à água (apesar de não ser lipofílico), baixa reatividade química e baixa toxicidade, logo se sobressaíram.¹ Os silicones podem ser classificados como fluidos, compostos, emulsões, resinas, lubrificantes e elastômeros (nome dado pela capacidade de retorno à sua forma após deformação); a propriedade descrita para este último é a responsável pelo seu uso nos invólucros dos implantes mamários. Estes invólucros possuem intrincadas cadeias de polidimetilsiloxano, reticuladas e tridimensionais, que são reforçadas com 30% em peso de sílica amorfa hidrofóbica.¹

Os implantes modernos possuem um “revestimento de barreira”, com adição de fenil (C₆H₅) ou trifluoropropil (CF₃CH₂CH₂). Os géis de silicone são cadeias de polidimetilsiloxano ligeiramente reticuladas, por meio de ligações vinil-hidrogênio, ou como uma estrutura de silício em forma de T; estes géis associados à fluidos de silicone são capazes de produzir qualquer elemento de composição coesiva ou pegajosa.¹ Há uma tendência pela busca de maior coesão, tanto para se evitar o avanço do gel - caso o elastômero falhe -, quanto para aumentar sua longevidade. A ruptura do gel ocorre quando os limites intrínsecos do preenchimento são excedidos,

e sua forma é irrevogavelmente perdida, necessitando a substituição da prótese. Assim, implantes anatômicos pedem incisões maiores para evitar sua ruptura; ainda, os implantes modernos possuem limiares de ruptura mais elevados e estruturas de gel melhoradas.¹ Os macrófagos fagocitam o silicone extravasado através da cápsula, e migram para tecidos adjacentes e linfonodos regionais; concomitantemente, eles produzem citocinas - principalmente interleucina-1 β (IL-1 β) e interleucina-17 (IL-17) - , além de espécies reativas de nitrogênio e espécies reativas de oxigênio. A bactéria *Staphylococcus epidermidis*, presente na microbiota mamária, ao entrar em contato com o silicone, produz um biofilme; neste biofilme há presença de linfócitos T CD4+ helper 17 (Th17), T CD4+ helper 1 (Th1), reação inflamatória, produção de interleucina-6 (IL-6), e inibição da resposta T-regulatória. Assim, há um estímulo crônico à resposta inflamatória e imune.⁷

A primeira geração de implantes de silicone possuía forma de lágrima, envoltório grosso, preenchimento viscoso e um patch de Dacron em sua região posterior, para maior aderência. Devido à aparência firme dos implantes da primeira geração, os implantes da segunda geração vieram com envoltórios e preenchimentos mais finos, em 1972.¹ Embora mais naturais ao toque, eram menos duráveis, propiciando maior ocorrência do “*gel bleed*”, rupturas e contraturas capsulares, situações que buscaram reverter utilizando revestimento de poliuretano e implantes de duplo-lúmen; contudo, sem pleno sucesso.¹ Os implantes da terceira geração vieram com uma camada de barreira adicional, de fluorossiloxano, para evitar o “*gel bleed*” e rupturas; apesar de bem sucedido, eles eram mais firmes tanto visualmente quanto ao toque, necessitando de uma cobertura de tecido mole para que se evitasse esse aspecto.¹ Na América, o *Food and Drug Administration* (FDA), permitia em situações fora de estudos apenas o uso de implantes de solução salina; eles foram infrutíferos, pois não eram preenchidos completamente até o envoltório, o que culminava em “falhas de dobra” e maior abrasividade, além de possuírem sensação pouco natural e baixa longevidade.¹ A quarta geração veio com revestimentos texturizados, que reduziam as contraturas capsulares. O início dos anos 1990 veio com a quinta geração, aumentando a coesividade (estabilidade) dos géis; estes são mais próximos do estado sólido do que do líquido, e são formados aumentando-se a proporção de reticulações, o que mantém a sua forma e a sua longevidade por mais tempo. Em casos de ruptura

do elastômero, estes géis também não se dispersam facilmente, facilitando seu explante.¹

Até o início dos anos 1990, o silicone era considerado improvável de ocasionar uma reação imunológica pelas suas características inertes. Apesar de estudos de metanálise recentes atribuírem desfechos de doenças do tecido conjuntivo em cerca de 0,8% dos pacientes após o procedimento de implante de silicone, estes estudos admitiram em seus desenhos apenas pacientes que fechavam critérios para doenças autoimunes conhecidas, desconsiderando os casos de manifestações pouco específicas, como: mialgia, artralgia e manifestações neurológicas que não se enquadravam em quadros conhecidos.⁸ A siliconose é uma reação sistêmica similar à forma limitada da esclerodermia, é associada aos implantes de silicone estéticos e produz uma reação tecidual fibrosante.⁸ O Centro de Doenças Autoimunes de Tel-Hashomer, em Israel, descreveu uma associação etiopatológica em comum entre essa reação de siliconose com a Síndrome da Guerra do Golfo e com uma síndrome miopática rara induzida por alumínio, descrita pela primeira vez na França, em 1988.⁸ Em 1998, foi descrito em veteranos no período pós-guerra a Síndrome da Guerra do Golfo (SGG). Apesar de não apresentarem doenças reumáticas habituais, os veteranos apresentavam seus sintomas típicos (como mialgia, fadiga crônica, artralgia, eritema malar, linfadenopatia e doença autoimune da tireoide).⁸ Há cerca de 10 anos, foi realizado um estudo duplo-cego em New Orleans nos Estados Unidos da América, que analisava um grupo de veteranos no pós-guerra (doentes e sadios), incluindo militares que não participaram da frente de batalha.⁸ Este estudo buscava a presença do anticorpo antiescaleno no sangue; no grupo controle, mantiveram pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, pacientes assintomáticos com implantes de silicone, doadores de sangue e pacientes com síndrome da fadiga crônica.⁸ Nos resultados deste estudo, nenhum dos pacientes do grupo controle (mesmo os com doença autoimune ativa) apresentaram o anticorpo antiescaleno no sangue, enquanto 95% dos militares o apresentavam, independente de terem pisado ou não no território de batalha, sendo todos eles sintomáticos para a síndrome da Guerra do Golfo. Assim, os autores do estudo concluíram que essa síndrome não ocorria por estresse pós-traumático, armas químicas ou armas biológicas, mas sim pelo regime de vacinação intenso aos quais esses militares eram submetidos - independente de estarem em

combate ou não - durante a preparação para o conflito, o que ocasionou em um desequilíbrio imunológico nos seus organismos.^{8,9}

A doença muscular pós-vacinal se deu em decorrência do alumínio utilizado em diversos imunizantes da época, tendo este elemento sido encontrado em inclusões citoplasmáticas de macrófagos analisados. Apenas pacientes suscetíveis (os que possuíam perfil HLA DRB1*01) desenvolveram a miofasciíte, com sintomas de astenia, mialgia, fadiga crônica, artralgia, febre e, em alguns casos, polirradiculopatia desmielinizante (semelhante à doença de Guillain-Barré).⁹ No ano de 2002, foi verificado que os depósitos de alumínio no local de aplicação das vacinas seguiam presentes, o que pode explicar o motivo da persistência da doença muscular em alguns dos pacientes.⁹ A vacina de anti-influenza (H1N1) – que é rica em escaleno e adjuvantes -, também funcionou como forma de gatilho para reativação de doenças de base em pacientes que possuíam enfermidades autoimunes e perfil alérgico. No entanto, essas condições não foram observadas no caso das pacientes grávidas, que receberam uma vacinação especial (sem adjuvantes).^{8,9}

Shoenfeld foi o criador de critérios sugeridos para o diagnóstico de ASIA, onde é necessário cumprir dois critérios maiores, ou um critério maior e dois menores, para que seja feito este diagnóstico (Quadro 1)¹⁰.

Quadro 1. Critérios sugeridos por Shoenfeld para o diagnóstico de ASIA.

Critérios maiores:	Critérios menores:
Exposição a um estímulo externo (infecção, vacina, silicone, adjuvante) antes das manifestações clínicas.	Aparecimento de autoanticorpos ou anticorpos dirigidos contra o adjuvante suspeito.
<p>Aparecimento de manifestações clínicas típicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mialgia, miosite ou fraqueza muscular; ▪ Artralgia e/ou artrite; ▪ Fadiga crônica, sono não revigorante ou distúrbios do sono; – Manifestações neurológicas (especialmente associadas com desmielinização); ▪ Alteração cognitiva, perda de memória; ▪ Pirexia, boca seca 	Outras manifestações clínicas (ex.: síndrome do intestino irritável).
A remoção do agente desencadeante imprime melhora.	HLA específicos (ex.: HLA DRB1, HLA DQB1).
Biópsia típica dos órgãos envolvidos.	Aparecimento de uma doença autoimune (ex.: esclerose múltipla, esclerose sistêmica)

Fonte: Shoenfeld Y, Agmon-Levin N¹⁰.

A posteriori, Alijotas-Reig também propôs critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais para esta síndrome, neste caso devendo estar presentes três critérios maiores, ou dois critérios maiores e dois menores (Quadro 2).¹¹

Quadro 2. Critérios sugeridos por Alijotas-Reig para o diagnóstico de ASIA.

Critérios maiores	Critérios menores
Exposição à um estímulo externo prévio (vacinas, biomateriais, anilinas, etc.).	História prévia de fatores desencadeantes anteriormente às manifestações clínicas (ex.: infecções, traumas ou manipulação de áreas vacinadas/preenchidas/implantadas).
Tempo de latência mínimo de 1-2 semanas para vacinas, e um mês para outros adjuvantes. Após segundo estímulo, tempo mais curto pode ser aceito para reações adversas.	Livedo reticular de início recente e/ou eritema palmar de início concomitante aos sintomas clínicos.
<p>Manifestações clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Regionais: nódulos inflamatórios, edema cutâneo/angioedema, pseudoabscessos, endurecimento cutâneo, linfadenopatia, paniculite, lesões tipo sarcoidose. ▪ Sistêmicas: nódulos inflamatórios distantes, miosite/debilidade muscular, paniculite extensa, artrite, Síndrome de <i>Sjögren</i>, síndromes neurológicas desmielinizantes. ▪ Evolução para alguma condição autoimune sistêmica ou órgão-específica. 	<p>Presença de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Qualquer anticorpo, ▪ Hipergamaglobulinemia, ▪ Hipocomplementemia, ▪ Desidrogenase láctica (DHL) elevada ▪ Elevação do Antígeno carcinoembrionário (ACE)
Biópsia de área envolvida ou gânglios linfáticos com achados histopatológicos de doenças autoimunes/granulomatosas, ou característica de “corpo estranho”.	
Compatibilidade HLA (ex.: HLA DRB1, HLA B8, HLA DQB1, HLA DR3, e combinações de haplótipos).	
Melhora à retirada do adjuvante.	

Fonte: Alijotas-Reig J.¹¹

O conceito da síndrome de ASIA foi estabelecido em 2011, e possibilitou esclarecer diferentes mecanismos de condições autoimunes, até então abstrusos. São vários exemplos que compartilham aspectos patogênicos com a síndrome de ASIA, sendo os mais famosos: síndrome de incompatibilidade do implante de silicone (SIIS), sarcoidose, doença do tecido conjuntivo indiferenciada (DTCI), síndrome de *Sjögren*, assim como eventos adversos relacionados ao sistema imunológico. Estes exemplos preenchem os critérios diagnósticos principais (clínicos) e secundários (imunológicos) para detecção da síndrome de ASIA (Quadro 1). No caso da SIIS, o silicone presente nos implantes mamários representa um estímulo externo, não-autólogo e crônico, que pode desencadear uma hiperestimulação da resposta autoimune em indivíduos geneticamente predispostos, relacionado principalmente aos genes HLA-DRB1 e PTPN22. Pode ser observado produção de autoanticorpos, manifestações clínicas subjetivas, aparecimento de doenças autoimunes clássicas e, em casos mais raros, até linfoma. Alguns estudos realizados em animais, que injetavam géis de silicone em camundongos, observaram a indução de proteinúria e anemia hemolítica neles, enquanto a implantação de gel ou óleo de silicone em camundongos levou ao aumento de anticorpos anti-dsDNA.¹²

Estudos já relacionaram a associação entre o implante de silicone e doenças com desordens autoimunes e reumatológicas, esclerose sistêmica, sarcoidose e síndrome de *Sjogren's*. Além disso, há um aumento da produção de diversos tipos de autoanticorpos em mulheres - sintomáticas ou não -, que possuem implantes de silicone; esta condição pode predispor ou preceder o desenvolvimento de uma doença autoimune.¹² Estudos recentes encontraram dois fenômenos objetivos em mulheres com implantes de silicone: circulação de autoanticorpos contra receptores acoplados à proteína G do sistema nervoso autônomo (ex.: receptores adrenérgicos e muscarínicos da acetilcolina), que pode estar associado à algumas das manifestações clínicas inespecíficas e subjetivas já relatadas.¹² Estes estudos também encontraram em algumas participantes neuropatia de fibras pequenas; estes dois achados dos estudos já foram descritos em outras entidades autoimunes relacionadas à ASIA e distúrbios autoimunes de disautonomia, e podem servir para incrementar os critérios diagnósticos da síndrome de ASIA. Desde a descoberta desta síndrome, mais de 4.400 casos já foram relatados com manifestações e gravidades diversas, após algum estímulo adjuvante. Estímulos adjuvantes relacionados ao desenvolvimento dessas

condições, são: componentes de vacinas, implantes de silicone, drogas, infecções, metais, etc. A condição autoimune mais comumente relacionada à ASIA foi a Doença do tecido conjuntivo indiferenciada.¹²

A palavra adjuvante é derivada do latim “*adjuvare*”, significando auxiliar. Os adjuvantes imunológicos são aqueles que aumentam a resposta imune há um antígeno, sem desencadeá-la por conta própria; são muito utilizados na medicina para o desenvolvimento de vacinas, cursando com mecanismos que afetam o sistema imune inato e adaptativo. Na primeira situação, da imunidade inata, os adjuvantes simulam moléculas que foram mantidas evolutivamente, como paredes celulares bacterianas, lipopolissacarídeo (LPS), ilhas CpG não-metiladas, ligação a receptores *Toll-Like* (TLR), entre outros. Os adjuvantes também aumentam a atividade das células dendríticas (DCs), macrófagos, linfócitos, e ativam o sistema do inflamossoma NLRP3 intracelular. Portanto, ao aumentar a resposta local aos antígenos, também estimulam a liberação de quimiocinas e citocinas dos mastócitos e dos linfócitos T auxiliares. O adjuvante mais utilizado na medicina, devido à vacinação, é o alumínio, e após sua injeção, substâncias como ácido úrico são liberadas¹⁰.

Quando as concentrações do ácido úrico são elevadas, formam-se sais de urato monossódico, que após serem fagocitados, dificultam as atividades lisossomais, culminando na liberação de uma cisteíno-protease lisossomal chamada catepsina B. A catepsina B pode ativar tanto diretamente, quanto indiretamente, o sistema inflamatório intracelular NLRP3 e a caspase-1, estimulando a produção e a secreção das citocinas IL-1b, IL-18 e IL-33. Ademais, os adjuvantes fornecem proteção física aos antígenos e a migração deles para os linfonodos regionais, facilitando a maior exposição ao sistema imunológico, aumentando a produção e ativação de linfócitos T e B. Na resposta imune adaptativa, os adjuvantes também atuam pela ativação do inflamossoma intracelular NLRP3, que induz respostas adaptativas do tipo do tipo T auxiliar 2 (Th2), como a produção de IL-4 e de imunoglobulina E (IgE). O adjuvante mais estudado para esse efeito foi o tetrametilpentadecano, ou pristano, que induziu a doença lúpus eritematoso sistêmico (LES) em roedores, com danos à órgãos-alvo. Outro adjuvante pesquisado, o escaleno, induziu artrite em ratos e autoanticorpos relacionados ao LES em camundongos.¹²

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Revisão sistemática, com avaliação analítica dos dados coletados, secundários em relação à originalidade. A revisão foi baseada em estudos de observacionais de Coorte, Caso-Controle e Transversais sobre o tema. Para verificação da qualidade dos artigos escolhidos, utilizou-se a diretriz *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)^{13,14}; para elaboração da estrutura do texto, qualidade e transparência desta revisão sistemática, utilizou-se a diretriz *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA)¹⁵; ambos da plataforma EQUATOR.

4.2 Delimitação

Foram utilizados artigos que se encaixavam no desenho de estudos observacionais, publicados durante os anos 2011 a 2021, selecionando trabalhos escritos em português, inglês e espanhol e que foram disponibilizados na íntegra. Os artigos utilizados investigavam o aparecimento da Síndrome de ASIA em pessoas submetidas ao implante mamário de próteses de silicone, além de definir quais critérios utilizados para o diagnóstico da doença. Enquadraram-se nos critérios de exclusão os estudos de relato de caso, revisão sistemática e metanálise.

4.3 Estratégia de busca

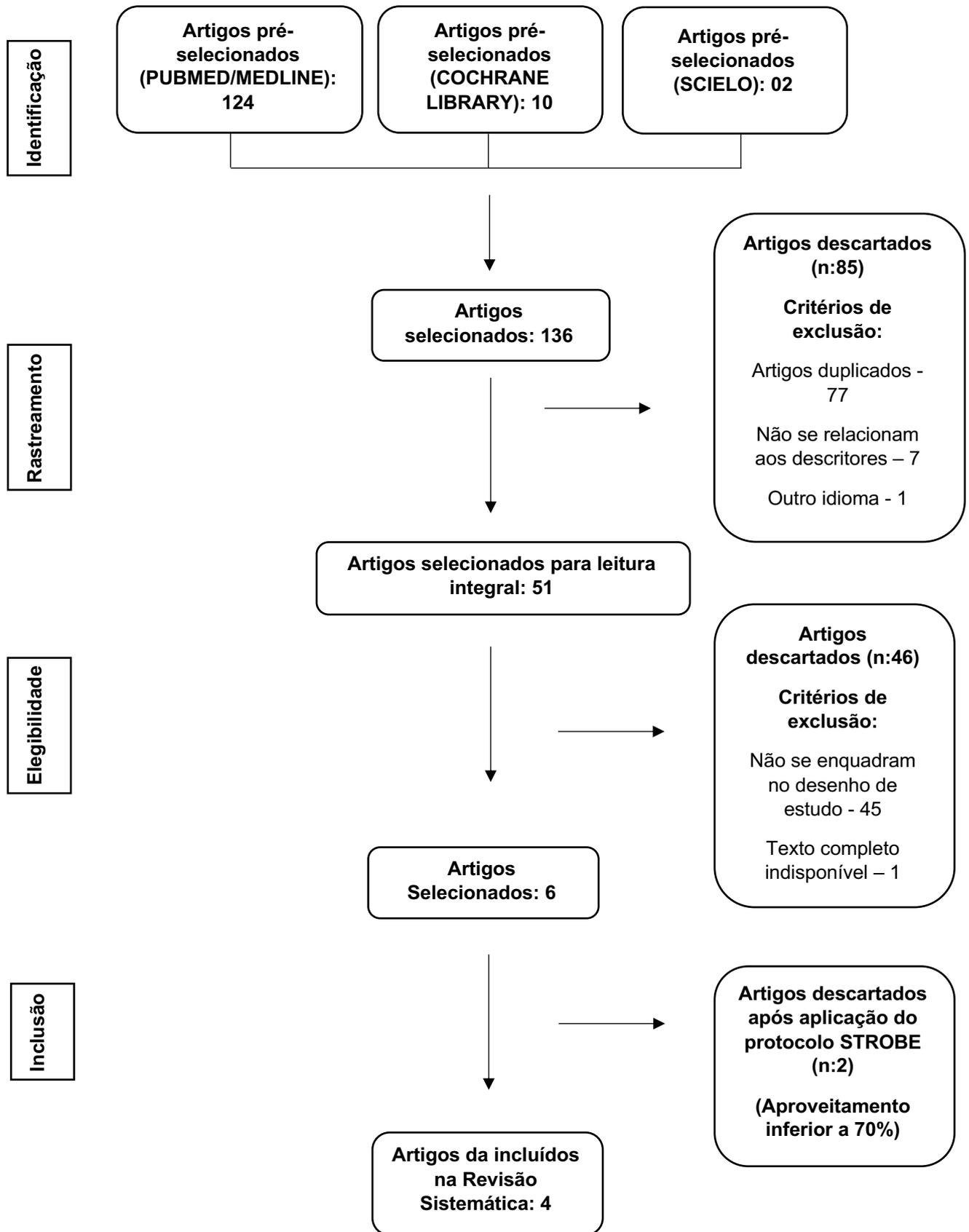
Levantamento bibliográfico realizado no Pubmed, Scielo, Cochrane, utilizando a combinação entre os descritores em saúde obtidos pelo Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e pelo *Medical Subject Headings* (MeSH). Os descritores, segundo a estratégia PICO, em relação a população, não se aplicam; em relação à intervenção, foram: *Breast Implant*. Em relação ao controle, não se aplicam os descritores; já em relação ao desfecho, foram: *Autoimmune syndrome induced by adjuvants*; *ASIA syndrome*; *Shoenfeld's syndrome*; *Sjögren syndrome*; *Still's disease*. A pesquisa foi efetuada utilizando as suas várias combinações com os operadores booleanos AND e OR.

4.4 Seleção dos artigos

Para a seleção dos artigos a serem analisados, foi criado um fluxograma (Figura 1). Na etapa de identificação dos artigos, foram selecionados 124 textos referentes ao desenho de estudo pelo site Pubmed/Medline, mais 10 artigos utilizando a plataforma Cochrane Library, e outros 02 pela plataforma Scielo, resultando em um total de 136 artigos. Destes, foi feito um rastreamento, e 85 estudos foram excluídos – 77 por estarem duplicados, 7 por não se relacionarem aos descritores, e um por estar em idioma diferente dos utilizados. Utilizando os critérios de elegibilidade, dos 51 artigos que restavam, 45 não se enquadravam no desenho de estudo, e um possuía o texto incompleto, sobrando 6 artigos para a etapa de inclusão; onde, após aplicação do protocolo STROBE, 4 artigos foram selecionados para análise deste trabalho.

Em relação ao instrumento STROBE^{13,14}, os artigos receberam pontuação 1 para os itens que cumpriram integralmente (cor verde), 0,5 para itens que cumpriram parcialmente (cor amarela), e 0 para itens que não foram cumpridos (vermelho). (Quadro 2).

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos.



Quadro 3. Avaliação dos estudos segundo STROBE.^{13,14}

Pontuação	Coroneos <i>et al.</i> ⁴	Wated <i>et al.</i> ¹⁵	Woźniak- Roszkowska <i>et al.</i> ¹⁶	Colaris <i>et al.</i> ¹⁷	Khoo <i>et al.</i> ¹⁸	Tervaert, Kappel ¹⁹
1	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)	Atende parcialmente (0,5)
2	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)	Atende parcialmente (0,5)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)
3	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)
4	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
5	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
6	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
7	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)	Não atende (0)	Atende parcialmente (0,5)	Atende integralmente (1,0)
8	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
9	Não atende (0)	Não atende (0)	Não atende (0)	Não atende (0)	Não atende (0)	Não atende (0)
10	Atende parcialmente (0,5)	Atende parcialmente (0,5)	Não atende (0)	Não atende (0)	Não atende (0)	Atende parcialmente (0,5)
11	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
12	Atende parcialmente (0,5)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)	Atende parcialmente (0,5)	Atende parcialmente (0,5)	Não atende (0)
13	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)	Não atende (0)	Atende parcialmente (0,5)
14	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)
15	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
16	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)	Atende parcialmente (0,5)	Não atende (0)	Não atende (0)
17	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
18	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
19	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
20	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
21	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
22	Não atende (0)	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)
Total	18	19,5	13,5	15,5	16,5	14,5

Legenda:

-  Atende integralmente (1,0)
-  Atende parcialmente (0,5)
-  Não atende (0)

5. RESULTADOS

Para esta Revisão Sistemática, utilizou-se como ponto de corte, para a avaliação da qualidade pelo STROBE dos Artigos selecionados, o valor de 70% da pontuação total, ou seja, foram selecionados aqueles que atingiram pontuação igual ou superior a este valor, o que correspondeu a pontuação superior a 15,4. Dos artigos selecionados para essa revisão, verifica-se que um foi publicado em 2017, outro em 2019 e dois em 2018. Eles abrangeram pesquisas desenvolvidas em diversos países (Estados Unidos, Israel, Austrália e Holanda), com tipos diferentes de estudos (Coorte retrospectiva, Coorte prospectiva, Transversal e Caso-controle retrospectivo). O tamanho amostral também foi variado, indo desde algumas dezenas à quase uma centena de milhar (Quadro 4).

Quadro 4. Características gerais dos estudos.

Autor	Ano de publicação	Local do estudo	Tamanho amostral	Tipo de estudo
Coroneos <i>et al.</i> ⁴	2018	Estados Unidos da América	99.993	Coorte retrospectiva
Wated <i>et al.</i> ¹⁵	2018	Israel	24.651	Transversal
Khoo <i>et al.</i> ¹⁸	2019	Austrália	30	Caso-controle retrospectivo
Colaris <i>et al.</i> ¹⁷	2017	Holanda	135	Coorte prospectiva

O estudo de Coroneos *et al.* (2018)⁴ foi uma coorte retrospectiva, utilizando dois bancos de dados, obtidos a partir de pesquisas prospectivas. Estes bancos de pesquisa foram criados pelas duas marcas autorizadas pela FDA para produção de implantes de silicone da época (Allergan e Mentor Corp). A agência reguladora americana em questão, estipulou que essas marcas produzissem estudos monitorando os desfechos para vigilância por imagem, segurança e achados a longo prazo, além de possíveis perigos sistêmicos secundários.⁴

O estudo em questão utilizou o banco de dados da FDA *large postapproval studies* (LPAS), abrangendo como critérios de inclusão mulheres de 22 anos ou mais

recebendo implantes para aumento mamário primário, e mulheres de 18 anos ou mais recebendo reconstrução mamária primária ou de revisão. Ao final, os estudos possuíam 99.993 pacientes, sendo as taxas de danos sistêmicos na população do estudo são calculadas por 10.000 pessoas-ano, e como valor de P com significância estatística < 0.05 . Apesar de não ter avaliado fatores de risco no estudo, duas características sociodemográficas descritas que valem a pena destacar, são que mais da metade das pacientes eram fumantes, e mais da metade também faziam consumo de bebidas alcóolicas. Entre os desfechos avaliados após o implante das próteses, se encontravam: Esclerodermia, Síndrome de *Sjögren*, Artrite Reumatoide, Miosite, LES, Esclerose Múltipla, desordem neurológica, entre outros (Quadro 6). Como uma das limitações relatadas pelo estudo, eles não puderam avaliar a metodologia empregada a partir dos dados disponíveis ao público, nem as diferenças de protocolos entre as duas fabricantes.⁴

Wated *et al.* (2018)¹⁵ avaliou, através de um estudo transversal, o surgimento de doenças autoimunes/reumáticas após próteses de silicone, utilizando a base de dados do serviço de saúde de Maccabi. Eles incluíram 24.651 pacientes que possuíam implante, comparando com 98.604 que não possuíam; os desfechos avaliados foram: Espondilite Anquilosante, Síndrome da Fadiga Crônica, Hipotireoidismo, Hipertireoidismo, Esclerose Múltipla, Psoríase, Artrite Psoriática, Artrite Reumatóide, LES, Esclerodermia, Sarcoidose, Vasculite e Síndrome de *Sjögren*. Valores de P < 0.05 foram considerados com significância estatística, e houve ajuste de variáveis para potenciais confundidores (idade, histórico de câncer de mama, tabagismo, estatus socio-econômico). As pacientes que optavam pela prótese de mama eram em maior número fumantes (P < 0.001), tinham mais históricos de câncer (P < 0.001), câncer de mama (P < 0.001), ou doença cardiovascular (P < 0.001); porém, o grupo sem prótese mamária era em maior número diabético (P < 0.001). Como limitações, o estudo não conseguiu avaliar a relação temporal entre os implantes e o surgimento das doenças autoimunes/reumáticas, e nem possuía dados acerca da prevalência de implantes em mulheres israelenses. Os achados referentes aos objetivos do estudo foram elucidados no Quadro 6, e comparados com os achados de Coroneos *et al.*⁴

Khoo *et al.* (2019)¹⁸ produziu um estudo de caso-controle retrospectivo, utilizando 30 pacientes. Ele quis avaliar a associação entre os sintomas de depressão, Síndrome da Fadiga Crônica e Fibromialgia em uma população já reumatológica, comparado com uma população que se tornou após os implantes de silicone. Eles utilizaram arquivos eletrônicos da clínica de reumatologia Royal Adelaide Hospital, e os grupos controles eram apenas dois: pacientes com LES e Esclerodermia; os resultados estão descritos abaixo (Quadro 7). Como limitação do estudo, não há informações se os diagnósticos foram dados seguindo critérios ou apenas pelo julgamento médico.

Colaris *et al.* (2017)¹⁷ realizou um estudo de coorte prospectiva, o comparando também a revisões sistemáticas, afim de elucidar a presença de autoanticorpos e os níveis de vitamina D em pacientes com síndrome de ASIA e próteses de silicone. Eles incluíram 135 pacientes que possuíam implantes de silicone e critérios diagnósticos para Síndrome de ASIA (Quadro 1); foi adotado o valor de $P < 0.05$ para significância estatística. O estudo conseguiu medir os níveis de vitamina D em 131 das pacientes, encontrando que 25% possuíam deficiência da vitamina, e 28% possuíam insuficiência, enquanto 47% possuíam níveis normais (não foi encontrado significância de diferenças clínicas entre os grupos). Ao todo, 18% das pacientes com ASIA testaram positivo para autoanticorpos, sendo que neste subgrupo, 78% dele era de pacientes com insuficiência ou deficiência de vitamina D (14% do total das pacientes com ASIA possuíam autoanticorpos detectáveis e deficiência de vitamina D). Assim, o estudo encontrou que o risco de desenvolver autoanticorpos era significativamente aumentado na deficiência ou insuficiência de vitamina D ($P = 0.009$). Como limitação do estudo, eles não possuíam um grupo controle para avaliar os achados; também não foram avaliados potenciais confundidores. Quadros 8 e 9.

Quadro 5. Principais achados.

Autor	Desfecho avaliado	Associações encontradas	Fatores de risco	Limitações
Coroneos <i>et al.</i> ⁴	Morte, eventos adversos muito raros, eventos adversos em alvos raros.	Implantes de silicone estão associados a taxas mais altas de síndrome de Sjögren, Esclerodermia, Artrite Reumatóide e melanoma.	Não avaliado no estudo.	Detalhes metodológicos limitados, falta de acesso aos confundidores, análises dependendo de comparações indiretas, protocolos diferentes, perda de seguimento e ausência de alguns dados.
Wated <i>et al.</i> ¹⁵	Surgimento de doenças autoimunes/reumáticas clinicamente mais relevantes em mulheres com implante de silicone mamário.	Associação mais forte entre implante de silicone mamário com síndrome de Sjögren, Esclerodermia e Sarcoidose.	Usuárias de prótese de silicone mamária eram mais propensas a serem fumantes, terem histórico de câncer de mama e outras comorbidades.	Impossibilidade de avaliar a relação temporal do implante de silicone com surgimento de doença autoimune/transtorno reumático em todos os casos. Sem dados acerca da prevalência de implantes de silicone em mulheres israelenses.
Khoo <i>et al.</i> ¹⁸	Transtorno de humor, síndrome da fadiga crônica e fibromialgia em pacientes reumatológicos comparado a pacientes com implante de silicone mamário.	Fibromialgia e Síndrome da Fadiga crônica são mais comuns em pacientes com implantes de silicone do que nos controles com Esclerodermia, mas não que nos controles com LES.	Não avaliado no estudo.	Desconhecimento acerca da metodologia diagnóstica. Sem dados acerca da prevalência de implantes de silicone na população de base. Sem informações completas sobre taxa de soroconversão para autoanticorpos.
Colaris <i>et al.</i> ¹⁷	Presença de autoanticorpos e níveis de vitamina D em pacientes com síndrome de ASIA e prótese de silicone.	Deficiência/insuficiência de vitamina D está relacionado à presença de autoanticorpos nos pacientes com Síndrome de incompatibilidade do Implante de Silicone.	Deficiência ou insuficiência de vitamina D.	Não possuíam um grupo controle para avaliar os achados dos estudos.

Os estudos de Coorte retrospectiva, de Coroneos *et al.*⁴, assim como o estudo transversal de Wated *et al.*¹⁵, avaliaram a taxa de incidência padronizada e o valor de P para diferentes doenças autoimunes e autoinflamatórias presentes em pacientes que possuíam implante de silicone. Encontrou-se significância estatística para todos os sintomas descritos na tabela, com exceção de LES (em ambos os estudos), artrite psoriática e espondilite anquilosante, estes últimos avaliados apenas pelo estudo de Wated *et al.*¹⁵ (Quadro 6).

Quadro 6. Patologias associadas ao implante de silicone.

Principais síndromes	Coroneos <i>et al.</i> ⁴	Wated <i>et al.</i> ¹⁵
Síndrome de <i>Sjögren</i>	SIR 8.14; P < 0.001*	SIR 1.58; P < 0.001*
Esclerodermia	SIR 7.00; P < 0.001*	SIR 1.63; P < 0.001*
Artrite Reumatóide	SIR 5.96; P < 0.001*	SIR 1.19; P = 0.018*
Desordem neurológica	SIR 1.59; P < 0.001*	-
Câncer	SIR 1.54; P < 0.001*	-
Fibromialgia	SIR 0.25; P < 0.001*	SIR 1.37; P < 0.001*
Lúpus Eritematoso Sistêmico	SIR 1.11; P = 0.398**	SIR 1.05; P = 0.677**
Esclerose Múltipla	SIR 1.72; P = 0.001*	SIR 1.41; P = 0.005*
Miosite	SIR 1.88; P = 0.018*	-
Sarcoidose	-	SIR 1.98; P < 0.001*
Hipotireoidismo	-	SIR 1.10; P < 0.001*
Hipertireoidismo	-	SIR 1.16; P = 0.001*
Psoríase	-	SIR 1.13; P = 0.001*
Artrite Psoriática	-	SIR 1.17; P = 0.339**
Vasculite	-	SIR 1.19; P = 0.018*
Espondilite Anquilosante	-	SIR 1.22; P = 0.362**

Legenda: (*) = Estatisticamente significativa, P < 0.05; (**) = Estatisticamente não significativa, P ≥ 0,05. SIR: Standardized Incidence Ratio (taxa de incidência padronizada).

O estudo de caso-controle de Khoo *et al.*¹⁸ avaliou alguns sintomas relacionados à prótese de silicone. O sintoma depressão no grupo caso, em relação aos dois grupos controles, não possuiu significância estatística ($P > 0,05$); assim como as patologias “Atopia”, “Síndrome da fadiga crônica” e “Depressão e/ou fibromialgia e/ou síndrome da fadiga crônica”. Já os sintomas de Fibromialgia puro e/ou associado à Síndrome da Fadiga Crônica, possuíram uma significância estatística dos casos em relação a um dos grupos controles (portador de esclerodermia); o sintoma de alergia medicamentosa do grupo Caso também teve significância estatística à um dos controles, mas desta vez em relação ao que possuía LES (Quadro 7).

Quadro 7. Comparação entre os casos e controles do autor Khoo *et al.*¹⁸

Achados	Caso (n=30)	Controle com LES (n=45)	Valor de P	Controle com esclerodermia (n=45)	Valor de P
Depressão	(n=12) 40.0%	(n=19) 42.2%	1.00	(n=10) 22.2%	0.12
Fibromialgia	(n=6) 20.0%	(n=7) 15.6%	0.76	(n=1) 2.2%	0.01
Síndrome da fadiga crônica	(n=3) 10.0%	(n=1) 2.22%	0.30	(n=0) 0%	0.06
Fibromialgia e/ou síndrome da fadiga crônica	(n=6/30) 20.0%	(n=8) 17.8%	1.00	(n=1) 2.2%	0.01
Depressão e/ou fibromialgia e/ou síndrome da fadiga crônica	(n=12) 40.0%	(n=23) 51.1%	0.47	(n=10) 22.2%	0.12
Atopia	(n=6) 20.0%	(n=3) 6.67%	0.14	(n=5) 11.1%	0.33
Alergia medicamentosa	(n=5) 16.7%	(n=25) 55.6%	0.0008	(n=9) 20.0%	0.77

Legenda: LES = Lúpus Eritematoso Sistêmico. Estatisticamente significativa, $P < 0.05$; estatisticamente não significativa, $P \geq 0,05$.

Quadro 8. Níveis de vitamina D e sintomas relacionados.

Sintoma	Deficiência de vitamina D (< 50 nmol/L) n = 33	Insuficiência de vitamina D (50-74 nmol/L) n = 37	Suficiência de vitamina D (\geq 75 nmol/L) n = 61
Mialgia, miosite ou fraqueza muscular	n = 18 (54,5%)	n = 17 (45,9%)	n = 41 (67,2%)
Artralgia e/ou Artrite	n = 31 (93,9%)	n = 33 (89,1%)	n = 58 (95,1%)
Fadiga, sono não-reparador ou distúrbios do sono	n = 32 (96,9%)	n = 37 (100%)	n = 60 (98,4%)
Distúrbios neurológicos	n = 7 (21,2%)	n = 7 (18,9%)	n = 16 (26,2%)
Prejuízo cognitivo ou perda de memória	n = 25 (75,8%)	n = 30 (81,1%)	n = 47 (77,0%)
Pirexia	n = 23 (69,7%)	n = 22 (59,5%)	n = 48 (78,7%)
Síndrome de <i>Sjögren</i>	n = 27 (81,8%)	n = 24 (64,9%)	n = 47 (77,0%)

Autor: Colaris *et al.*¹⁷

Quadro 9. Presença de autoanticorpos em população com ASIA relacionado a SIIS.

Autoanticorpos	Número de pacientes (n = 23)
ANA/ENA	6 (26,1%)
ACL	7 (30,4%)
ANCA	4 (17,4%)
IgM-RF	4 (17,4%)
Anti-CCP	3 (13,0%)

Autor: Colaris *et al.*¹⁷ Legenda: Síndrome de Incompatibilidade do Implante de Silicone (SIIS); Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilo (ANCA); Anti-cardiolipina (ACL); IgM Fator Reumatóide (IgM-RF); Anti-peptídeo Cíclico Citrulinado (Anti-CCP); Anticorpos Anti-nucleares (ANA); Antígenos nucleares extraíveis (ENA).

6. DISCUSSÃO

É evidente no nosso dia a dia que a sociedade contemporânea cultua o corpo ideal e a padronização corporal. Como consequência disso, muitas mulheres recorrem a cirurgias plásticas para alcançar um determinado tipo padrão estético. Uma cirurgia muito prevalente na população feminina é o implante de próteses de silicone mamárias; com a alta incidência desse tipo de intervenção, cada vez mais mulheres se expõem ao adjuvante silicone; então, é cada vez mais comum pacientes desenvolvendo a síndrome de ASIA após as próteses de silicone mamário.

No caso da Síndrome de Incompatibilidade do Implante de Silicone (consequência da ASIA), o silicone presente nos implantes mamários representa um estímulo externo, não-autólogo e crônico, que pode desencadear uma hiperestimulação da resposta autoimune em indivíduos geneticamente predispostos, relacionado principalmente aos genes HLA-DRB1 e PTPN22.¹² Ademais, os adjuvantes fornecem proteção física aos antígenos e a migração deles para os linfonodos regionais, facilitando a maior exposição ao sistema imunológico, aumentando a produção e ativação de linfócitos T e B. Na resposta imune adaptativa, os adjuvantes também atuam pela ativação do inflassoma intracelular NLRP3, que induz respostas adaptativas do tipo do tipo T auxiliar 2 (Th2), como a produção de IL-4 e de imunoglobulina E (IgE).¹²

Assim como sugerido por Alijotas-Reig e Shoenfeld nos Quadros 1 e 2, as principais formas de diagnosticar a síndrome de ASIA pelos autores, desta Revisão Sistemática, Coroneos *et al.* (2018)⁴, Wated *et al.* (2018)¹⁵, Khoo *et al.* (2019)¹⁸ e Colaris *et al.* (2017)¹⁷ foram através do surgimento de doenças autoimunes e/ou inflamatórias, além de sintomas clínicos. O autor Colaris *et al.* (2017)¹⁷ ainda fez o auxílio do diagnóstico através da pesquisa de anticorpos específicos. Os dois primeiros autores encontraram com significância estatística, após as próteses de silicone, o surgimento da Síndrome de Sjögren, Esclerodermia, Artrite reumatóide, Fibromialgia e Esclerose múltipla. Estes autores ainda analisaram de forma separada o surgimento de outras doenças reumatológicas/autoimunes que estavam atreladas ao diagnóstico de ASIA pós-próteses de silicone, mas que não eram comuns à ambos os estudos - possivelmente

por conta de a população amostral ter prevalências de doenças diferentes, de forma que escolheram analisar as mais significantes para seus artigos.

Coroneos *et al.* (2018)⁴ separadamente encontrou com significância estatística: desordem neurológica, câncer e miosite; enquanto Wated *et al.* (2018)¹⁵ encontrou: Sarcoidose, Hipotireoidismo, Hipertireoidismo, Psoríase e Vasculite. O autor Khoo *et al.* (2019)¹⁸ analisou o surgimento de doenças relacionadas à síndrome de ASIA em pacientes com implante de silicone, mas que dessa vez já possuíam alguma doença autoimune prévia. Encontrou-se com significância estatística o surgimento de alergia medicamentosa para aquelas que já possuíam previamente LES ou Fibromialgia, e o surgimento de Fibromialgia e/ou síndrome da fadiga crônica, nas pacientes que já possuíam esclerodermia. Esta população de estudo se diferencia das anteriores por já possuir alguma doença autoimune prévia antes do surgimento de uma nova, mas ainda assim, este autor encontrou Fibromialgia em comum com os dois primeiros autores; surgindo a possibilidade de um dos fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome de ASIA ser a presença de alguma doença autoimune prévia na presença de um adjuvante.

Outro autor analisado nesta revisão sistemática que avaliou fatores de risco para o surgimento da Síndrome de ASIA foi Colaris *et al.* (2017)¹⁷, relacionando os níveis de vitamina D em mulheres com implante de silicone mamário que desenvolveram a Síndrome de Incompatibilidade do Implante de Silicone (consequência da ASIA). Este autor analisou formas de diagnosticar a síndrome através da clínica das pacientes, e da detecção de anticorpos específicos, relacionando estes achados aos níveis de vitamina D das pacientes. O autor encontrou significância estatística para o desenvolvimento de autoanticorpos na deficiência ou insuficiência de vitamina D, sendo os mais comuns: ACL, ANA/ENA, ANCA, IgM-RF e Anti-CCP, respectivamente. O artigo também correlacionou o surgimento de autoanticorpos à deficiência de vitamina D e à clínica das pacientes com ASIA, encontrando que 14% do total da população amostral possuía sintomas como: mialgia, miosite/fraqueza muscular, artralgia/artrite, fadiga, sono não-reparador/distúrbios do sono, distúrbios neurológicos, prejuízo cognitivo/perda de memória, pirexia, ou Síndrome de *Sjögren*, concomitantemente a autoanticorpos detectáveis e deficiência de vitamina D (<50

nmol/L). Então é possível que além da exposição ao adjuvante, os baixos níveis de vitamina D contribuam como fator de risco para o surgimento da síndrome em questão. Como supracitado, Colaris *et al.* (2017)¹⁷ encontrou em comum com Coroneos *et al.* (2018)⁴ e Wated *et al.* (2018)¹⁵ a síndrome de *Sjögren*, miosite, artrite, distúrbios neurológicos, e em comum com Khoo *et al.* (2019)¹⁸ o sintoma de fadiga (presente na síndrome da fadiga crônica). Os estudos analisados nesta revisão sistemática não avaliaram critérios diagnósticos através de imagem, possivelmente por ser um método mais dispendioso para ser reproduzido em escala, ou por alguns estudos serem realizados a partir de bancos de dados. Porém, alguns relatos de casos, abordados a seguir fizeram uso de diagnósticos por imagem.

Os achados de Juan *et al.*²⁰, corroboram com os autores desta revisão sistemática, como: pirexia, linfadenopatia, mialgia, artralgia e edema em mãos, além do surgimento de doenças autoimunes/inflamatórias (miosite e fibrose pulmonar), em uma paciente que sofreu ruptura da prótese silicone. Os exames laboratoriais encontraram, dentre outros, IgG e IgM Anticardiolipina - o principal achado imunológico pelo autor Colaris *et al.* (2017)¹⁷ -, anticorpos anti-músculo lisos (ASMA) e Coombs direto qualitativo +++-. Este autor também se auxiliou dos exames de imagem, como Ressonância Magnética - encontrando além da fibrose pulmonar, múltiplos linfonodos axilares - e biópsia - encontrando na musculoesquelética, miopatia inflamatória sem infiltrados linfocitários, na linfonodal, linfadenite por silicone, e na hepática, colestase moderada com necrose celular sem fibrose. Os autores Pavlov-Dalijonovik e Stupar (2017)²¹ - analisados por fora dessa revisão sistemática - usaram como métodos diagnósticos para a síndrome de ASIA em pacientes que passaram por próteses de silicone: o surgimento de sintomas e de doenças reumatológicas (artralgia, artrite, distúrbios do sono, aborto espontâneo, fenômeno de Reynaud, esclerodermia e doença do tecido conjuntivo indiferenciada), comuns aos autores Coroneos *et al.* (2018)⁴, Wated *et al.* (2018)¹⁵ e Colaris *et al.* (2017)¹⁷; e o surgimento de anticorpos relacionados à síndrome (ANA, ACL, Anti-CCP e IgM-RF), igualmente ao autor Colaris *et al.* (2017).¹⁷

Apesar de os autores Illman *et al.* (2018)²², Asra *et al.* (2018)²³, Takahashi *et al.* (2018)²⁴ e Becerra-gonzales *et al.* (2020)²⁵ não fazerem parte do escopo dessa revisão sistemática, eles foram abortados a seguir como forma de trazer informações

adicionais sobre o tema. Illman *et al.* (2018)²², apesar de não ter discorrido sobre a síndrome de ASIA propriamente dita, avaliou achados radiológicos de doenças granulomatosas de mama e axila, correlacionando-os às suas patologias. Encontrando que as causas mais comuns de lesão nas mamas e axilas eram granulomas por silicone e granulomas por suturas; outras causas foram granulomas por sarcoidose e síndrome de *Sjögren*. Nos achados de imagem, percebeu-se uma variabilidade de aparências, podendo assemelhar-se a achados malignos; na mamografia foram vistos linfonodos de densidade alta, e na ultrassonografia massa hiperecoica bem definida com sombra acústica posterior. Também diagnosticando a síndrome através de métodos de imagem, Asra *et al.* (2018)²³ utilizou PET-CT com 18F-FDG (Flúor-18 fluorodesoxiglicose) para avaliar uma paciente tratada para carcinoma em mamas, a qual a síndrome de incompatibilidade do silicone (causada pela síndrome de ASIA) surgiu após a ruptura de seu implante, imitando uma metástase de seu câncer tratado. A paciente apresentou-se ao consultório com linfonodos palpáveis em axila direita, porém os exames de mamografia e ultrassonografias mantinham-se normais, apenas apontando linfonodomegalia supraclavicular e axilar. À punção aspirativa por agulha fina, evidenciou-se presença de linfadenite reativa, que foi negatizada para causas fúngicas e bacterianas (como *Mycobacterium tuberculosis*). Na TC contrastada, achou-se depósitos nodulares subcutâneos realçados, com linfonodomegalia cervical, axilar, supraclavicular e mediastinal, além de opacidades em vidro fosco, nódulos centrolobulares e fibroses pulmonares. Na PET-CT, encontrou-se depósitos de nódulos de tecidos moles na parede torácica anterior, no músculo reto-abdominal, regiões cervicais, axilares, supraclaviculares, pélvicas, inguinais entre outras. Na biópsia de algumas dessas regiões, encontrou-se histiocitos espumosos, linfócitos e células gigantes de corpo estranho; fechando então o diagnóstico de Síndrome de Incompatibilidade do Silicone, e negatizando para suspeitas de granulomas, atipias ou de malignidade.

Em seu relato de caso, o autor Takahashi *et al.* (2018)²⁴ reportou pleurite e pericardite em sua paciente - que apresentava febre e dor pleurítica após ruptura de implante de silicone -, como parte da síndrome de ASIA. Para diagnóstico, foi feito o uso de exames de imagem; na radiografia e na TC de tórax evidenciaram-se efusões pleurais e pericárdicas, com resultados negativos para culturas; isso, associado ao fato de não haver sinais de inflamação da parede torácica, acendeu a suspeita de ser uma reação

ao adjuvante silicone. Este autor também utilizou como auxílio diagnóstico a biópsia mamária, com achados histopatológicos de células gigantes multinucleadas fagocitando corpos estranhos. Becerra-gonzales *et al.* (2020)²⁵ reportou um caso de uma paciente com ASIA após injeção de silicone em mamas e glúteos, apresentando sintomas de febre, calafrios e dispneia, além de sinais de pulsações tireoidianas, linfadenopatias axilares e cervicais, e pequenos nódulos amolecidos em parede abdominal. O exame escolhido como forma de diagnóstico foi a TC de tórax e abdômen, que mostrou inúmeros nódulos bem-circunscritos e calcificados na parede torácica, mediastino, pericárdio, hilos pulmonares, espaço pleural, além de espessamento esofágico. Para fechar o diagnóstico de ASIA, realizou a biópsia do nódulo presente na região de injeção do silicone, apresentando granuloma.

Apesar de os estudos analisados na revisão sistemática também não abordarem sobre formas de tratamento para síndrome de ASIA, nos relatos de caso algumas foram citadas. O Autor Juan *et al.* (2013)²⁰ tratou sua paciente através de anti-inflamatórios não esteroidais e Prednisona, além da remoção do silicone. Os autores Pavlov-Dalijonovik e Stupar (2017)²¹ trataram suas pacientes com AINES, Prednisona e Cloroquina. Becerra-gonzales *et al.* (2020)²⁵ tratou sua paciente com esteroides, que resolveu os sintomas de febre e calafrios, mas apenas parcialmente os sintomas de disfagia e dispneia. Takahashi *et al.* (2018)²⁴ tratou sua paciente com a cirurgia de explante, apresentando melhora dos sintomas e dos achados laboratoriais. Levanta-se o questionamento do porquê estar surgindo cada vez mais casos relatados sobre esta doença, ainda que ela permaneça pouco conhecida. Uma possibilidade seja ocasionada pela alta busca feminina por cirurgias plásticas, uma vez que as mulheres ainda sofrem por pressão estética. Um estudo dos autores Furnham e Levitas (2012)²⁶ (analisado também por fora dos objetivos desta revisão sistemática), avaliou o motivo de mulheres buscarem por cirurgias estéticas, encontrando resultados de que mulheres com maiores exposições às mídias viam mais benefícios em se submeter à cirurgia plástica, e que mulheres com baixa autoestima eram mais prováveis de se submeterem à cirurgia plástica.

Já o autor Manoloudakis *et al.* (2015)²⁷ avaliou em sua revisão sistemática as características de mulheres com implante de silicone que aumentavam o risco de

suicídio. Como resultados, foram encontrados que mulheres com implante de silicone possuíam duas à três vezes mais risco de cometer suicídio do que a população geral, e como explicações possíveis para este achado foram a presença de baixa autoestima, distúrbios do humor, dificuldades conjugais e idade avançada na implantação das próteses. Nessa revisão sistemática, apenas um dos artigos analisados não achou correlação entre as próteses de silicone e o risco aumentado de suicídio. Eles também analisaram características epidemiológicas de mulheres que se submetiam às próteses de silicone, sendo algumas de importante destaque: histórico de depressão, de ansiedade ou de personalidade neurótica, baixa autoestima, problemas psicosssexuais, busca por atendimento psiquiátrico com maior frequência que a população geral, e maiores taxas de internação psiquiátrica prévias à cirurgia estética. Os autores desse artigo sugerem que este tipo de cirurgia poderia causar uma resposta sistemática ao estresse, e encontraram, inclusive, estudos menores correlacionando a síndrome de ASIA e a fibromialgia ao risco de suicídio, associando estas duas condições como possíveis fatores desencadeantes da resposta sistemática ao estresse (apesar de a própria síndrome de ASIA e da fibromialgia não causarem um aumento do risco de suicídio diretamente, e nem a própria cirurgia de próteses de silicone não aumentar esse risco de forma direta). Apesar de concluírem que o motivo do aumento do risco de suicídio nas pacientes com próteses mamárias permanecerem incertos, isso nos levanta o questionamento sobre as buscas por próteses de silicone não estarem encobrendo problemas maiores que essas mulheres estejam sofrendo.

O presente estudo se limitou quanto a sua metodologia, por não possuir uma abundância de literatura sobre o tema, sendo a maioria das pesquisas realizadas através de relatos de casos. Também ocorreu de alguns dos estudos que se enquadravam na metodologia serem realizados os mesmos pesquisadores, podendo gerar um viés de confirmação; ainda, na parte da metodologia, ao delimitar o desenho de estudo na plataforma PubMed, muitos artigos sobre o tema não apareciam (provavelmente, porque os pesquisadores não delimitaram o desenho de estudo ao postá-los na plataforma); precisando a seleção dos artigos ser realizada de forma manual (seguindo os critérios apontados na metodologia), dificultando assim a reprodutibilidade deste estudo. Também em relação a seleção dos artigos, praticamente todos encontrados surgiram a partir da mesma plataforma (Pubmed), sendo repetidos os outros poucos encontrados nas outras plataformas.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos estudos analisados, foram verificados o surgimento de manifestações clínicas comuns a síndrome de ASIA em mulheres com implante de silicone mamário. Os artigos escritos pelos autores Coroneos *et al.* (2018)⁴ e Wated *et al.* (2018)¹⁵ seguiram alguns dos critérios propostos originalmente pelos pesquisadores Alijotas-Reig e Shoenfeld, sendo as manifestações encontradas com significância estatística relacionadas ao implante de silicone: Síndrome de *Sjögren*, Esclerodermia, Artrite Reumatóide, Esclerose Múltipla, Fibromialgia, desordem neurológica, Miosite, Sarcoidose, Vasculite, Psoríase, Hipotireoidismo e Hipertireoidismo. Outra forma de auxiliar no diagnóstico da síndrome de ASIA em pacientes com implante de silicone mamário é a laboratorial, através da pesquisa de autoanticorpos, assim como proposto por Alijotas-Reig e Shoenfeld e pesquisado por Colaris *et al.* (2017)¹⁷; além de que a deficiência de vitamina D ser possível fator de risco. Outro possível fator de risco, como abordado por Khoo *et al.* (2019)¹⁸, seria a existência de uma doença autoimune prévia.

A importância deste estudo para literatura médica é trazer este assunto para debate e conhecimento público, gerando uma maior atenção sobre ele, o que pode contribuir para preencher as lacunas de conhecimento existentes sobre o tema através do aumento das pesquisas. Pode ainda facilitar para que médicos e pacientes identifiquem este quadro, olhando para esta síndrome como um possível diagnóstico, quando somado à história clínica. Uma boa solução para sanar esse hiato literário seria o aumento das pesquisas feitas por clínicas de cirurgia plástica, ou de reumatologia, com *follow-up* dos pacientes que se submeterem a implantes de silicone, avaliando os possíveis aparecimentos dos sintomas da ASIA. Ainda, poderia ser esclarecido sobre a existência dessa condição para aqueles que se elegerem a realizar a cirurgia, principalmente para a população que possui histórico pessoal ou familiar de doença reumatológica.

REFERÊNCIAS

1. Berry MG, Davies DM. Breast augmentation: Part I--A review of the silicone prosthesis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010 [cited 2021 Sep 29];63(11):1761-8. Available from: [<https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.07.047>].
2. Domestic G. ISAPS International Survey on Aesthetic / Cosmetic Procedures Performed in 2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 21];1–55. Available from: [<https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2020/12/Global-Survey-2019.pdf>].
3. Miranda RE. Explante em Bloco de Prótese Mamária em Síndrome ASIA. *Capital Reumato* [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 Jun 21];(15):6-11. Available from: [https://reumatodf.com.br/images/2020/06/REVISTA_REUMATO_15.pdf].
4. Coroneos CJ, Selber JC, Offodile AC 2nd, Butler CE, Clemens MW. US FDA Breast Implant Postapproval Studies: Long-term Outcomes in 99,993 Patients. *Ann Surg*. 2019 [cited 2021 May 17];269(1):30-6. Available from: [<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002990>].
5. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Sociedades Brasileiras de Reumatologia (SBR) e de Cirurgia Plástica (SBPC) Promovem Campanha Contra Desinformação Acerca Da “Síndrome Do Silicone” (ASIA) [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 04]. Available from: [<https://www.reumatologia.org.br/noticias/sociedades-brasileiras-de-reumatologia-sbr-e-de-cirurgia-plastica-sbpc-promovem-campanha-contra-desinformacao-acerca-da-sindrome-do-silicone-asia/>].
6. Goren I, Segal G, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) evolution after silicone implants. Who is at risk? *Clin Rheumatol*. 2015 [cited 2021 Nov 07];34:1661-6. Available from: [<https://doi.org/10.1007/s10067-015-2931-0>].
7. Matias IS, Rodrigues V dos SS, Caetano AA, Salvato BE, Faria IG, Fonseca JF, et al. Implante Mamário De Silicone E Síndrome Asia: Uma Revisão De Literatura Silicone / Breast Implant and ASIA Syndrome: A Literature Review. *BJDV*. 2021 [cited 2021 Sep 29];7(7):67035–48. Available from: [<https://doi.org/10.34117/bjdv7n7-127>].
8. Foundation F. ASIA ou síndrome de Shoenfeld: uma nova síndrome autoimune? *Bras J Rheumatol*. 2010 [cited 2021 Sep 29];50(5):487–8. Available from: [<https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000500002>].
9. Guis S, Pellissier JF, Nicoli F, et al. HLA-DRB1*01 and macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum*. 2002 [cited 2021 Oct 23];46(9):2535-7. Available from: [<https://doi.org/10.1002/art.10465>].
10. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011 [cited 2021 Sep 29];36(1):4-8. Available from: [<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.003>].

11. Alijotas-Reig J. Human adjuvant-related syndrome or autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Where have we come from? Where are we going? A proposal for new diagnostic criteria. *Lupus*. 2015 [cited 2021 Oct 25];24(10):1012-8. Available from: [<https://doi.org/10.1177/0961203315579092>].
12. Borba V, Malkova A, Basantsova N, et al. Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. *Biomolecules*. 2020 [cited 2021 Sep 29];10(10):1436. Published 2020 Oct 12. Available from: [<https://doi.org/10.3390/biom10101436>].
13. Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007 [cited 2022 Mar 09];370(9596):1453-7. Available from: [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61602-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61602-X)].
14. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnaninil MMF, Silva CMF. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública*. 2010 [cited 2022 Mar 09]; 44(3):559-65. Available from: [<https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>].
15. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol*. 2019 [cited 2022 Jun 08];203:1-8. Available from: [<https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.03.007>].
16. Woźniak-Roszkowska E, Maślińska M, Gierej P, Noszczyk B. Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement with polyacrylamide hydrogel: a study in Poland. *Rheumatol Int*. 2020 [cited 2021 Nov 07];40(11):1851-6. Available from: [<https://doi.org/10.1007/s00296-020-04605-5>].
17. 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 [cited 2021 Nov 07];36(5):981-93. Available from: [<https://doi.org/10.1007/s10067-017-3589-6>].
18. Khoo T, Proudman S, Limaye V. Silicone breast implants and depression, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in a rheumatology clinic population. *Clin Rheumatol*. 2019 [cited 2022 Jun 07];38(5):1271-6. Available from: [<https://doi.org/10.1007/s10067-019-04447-y>].
19. Cohen Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res*. 2013 [cited 2021 Nov 07];56(2-3):293-8. Available from: [<https://doi.org/10.1007/s12026-013-8401-3>].
20. Pineda JC, Díaz JC, Agualimpia A, García JF. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants causing myositis and pulmonary fibrosis. *Isr Med*

- Assoc J. 2013 [cited 2021 Nov 07];15(11):720-1. Available from: [https://www.ima.org.il/Medicine/MAJ/viewarticle.aspx?year=2013&month=11&page=720].
21. 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 [cited 2021 Nov 07];37(8):1405-11. Available from: [https://doi.org/10.1007/s00296-017-3731-4].
22. Illman JE, Terra SB, Clapp AJ, et al. Granulomatous diseases of the breast and axilla: radiological findings with pathological correlation. *Insights Imaging.* 2018 [cited 2021 Nov 07];9(1):59-71. Available from: [https://doi.org/10.1007/s13244-017-0587-9].
23. Asra P, Elangoven IM, Shelley S, Ann K. Silicone implant incompatibility syndrome: Mimicking metastases on fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography-computed tomography in a treated case of carcinoma breast. *Indian J Nucl Med* 2018 [cited 2021 Nov 07];33:230-2. Available from: [https://doi.org/10.4103/ijnm.IJNM_29_18].
24. Mizuno Y, Imoto H, Takahashi N, Ichikawa C, Nishioka H. Pleuritis and Pericarditis Following Silicone Breast Implants as Part of Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants. *J Clin Rheumatol.* 2018 [cited 2022 Jun 06];24(7):404-6. Available from: [https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000708].
25. Becerra-Gonzales VG, Alarcon-Calderon A, Saint Croix G, De La Zerda D. Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) after a silicone injection. *BMJ Case Rep.* 2020 [cited 2021 Nov 07];13(3):e234832. Published 2020 Mar 31. Available from: [https://doi.org/10.1136/bcr-2020-234832].
26. A Furnham, J Levitas. Factors that motivate people to undergo cosmetic surgery. *Can J Plast Surg* 2012 [cited 2022 Set 04];20(4):47-50. Available from: [https://doi.org/10.1177/229255031202000406].
27. Manoloudakis N, Labiris G, Karakitsou N, Kim JB, Sheena Y, Niakas D. Characteristics of women who have had cosmetic breast implants that could be associated with increased suicide risk: A systematic review, proposing a suicide prevention model. *Arch Plast Surg.* 2015 [cited 2021 Nov 07];42(2):131–42. Available from: [https://doi.org/10.5999/aps.2015.42.2.131].