

FACULDADE DE SAÚDE SANTO AGOSTINHO
CURSO DE MEDICINA

LUCIANA MOREIRA LOPES

EXPLANTE DE PRÓTESE DE MAMA DE SILICONE
RELACIONADO À SÍNDROME ASIA: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA

Vitória da Conquista

2022

LUCIANA MOREIRA LOPES

**EXPLANTE DE PRÓTESE DE MAMA DE SILICONE
RELACIONADO À SÍNDROME ASIA: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Saúde Santo Agostinho de Vitória da
Conquista, com requisito parcial à obtenção do grau de
Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Ítalo Filipe Cardoso Amorim

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Camila Silveira Silva Teixeira

Vitória da Conquista

2022

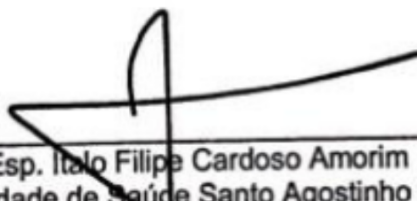
LUCIANA MOREIRA LOPES

EXPLANTE DE PRÓTESE DE MAMA DE SILICONE RELACIONADO À SÍNDROME ASIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

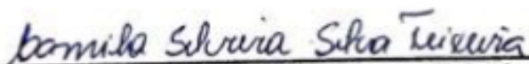
Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado à Faculdade de Saúde Santo
Agostinho, Faculdades Santo Agostinho,
Afya Educacional, como parte das
exigências para a obtenção do título de
Bacharel em Medicina.

Vitória da Conquista, 28 de maio de 2022.

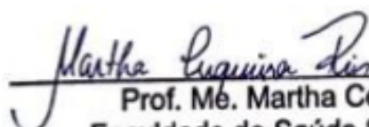
BANCA EXAMINADORA



Prof. Esp. Italo Filipe Cardoso Amorim
Faculdade de Saúde Santo Agostinho
Faculdades Santo Agostinho
Afya Educacional



Prof. Dra. Camila Silveira Silva Teixeira
Faculdade de Saúde Santo Agostinho
Faculdades Santo Agostinho
Afya Educacional



Prof. M^{te}. Martha Cerqueira Reis
Faculdade de Saúde Santo Agostinho
Faculdades Santo Agostinho
Afya Educacional

L864e Lopes, Luciana Moreira
 Explante de prótese de mama de silicone relacionado à síndrome
 asia: uma revisão integrativa da literatura/ Luciana Moreira Lopes. - Vitória da
 Conquista-Ba, 2024.
 20f.

Orientador: Prof.º Ítalo Filipe Cardoso Amorim
Coorientadora: Prof.ª Dr.ª Camila Silveira Silva Teixeira

Trabalho de Conclusão do Curso em Medicina pela Faculdade Santo
Agostinho de Vitória da Conquista - Ba, FASAVIC.

1.Implante de Mama 2.Explante 3.Síndrome Autoimune I.Faculdade Santo
Agostinho - FASAVIC II.Título.

CDU- 618

EXPLANTE DE PRÓTESE DE MAMA DE SILICONE RELACIONADO À SÍNDROME ASIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Luciana Moreira Lopes¹

Ítalo Filipe Cardoso Amorim²

Camila Silveira Silva Teixeira³

RESUMO

Introdução: Em 2011 Shoenfeld e Agmon-Levin definiram o termo ASIA (Síndrome Autoimune /Auto inflamatória Induzida por Adjuvantes) como um conjunto de doenças que compartilham sintomas inexplicáveis que mimetizam uma síndrome autoimune. O silicone tem papel de adjuvante nessa síndrome, e alguns pacientes que fizeram implantes mamários têm apresentado sintomas como mialgia, miosite, artralgia, manifestações neurológicas, febre, boca seca, alterações cognitivas, síndrome da fadiga crônica e distúrbios do sono. O explante das próteses tem sido usado como forma de tratamento, levando a resolução do quadro em parte das pacientes. Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre o explante das próteses mamárias de silicone como forma de tratamento da síndrome ASIA. **Método:** Foi realizada uma busca na base de dados PubMed no período de 10 de março de 2022 à 25 de abril de 2022. Foram incluídos os artigos disponíveis gratuitamente em sua versão completa; disponíveis em inglês, português e francês e estudos que abordassem aspectos clínicos e terapêuticos da Síndrome ASIA relacionada ao uso de próteses de silicone. **Resultados:** 9 registros foram recuperados nas três bases de dados (2013-2021) e após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram apresentados os resultados de 6 artigos. Na maior parte dos estudos, o explante foi usado como forma de tratamento, induzindo melhora dos sintomas em mais da metade dos pacientes. Além disso, a capsulectomia está indicada junto ao explante da prótese. **Conclusão:** Este estudo evidenciou a capacidade do explante em melhorar os sintomas das pacientes. Para melhor acurácia dos resultados é necessário a realização de mais estudos prospectivos e de caso controle, além do acompanhamento por mais tempo das pacientes explantadas.

Palavras-chave: Implante de mama. Explante. Síndrome autoimune induzida por adjuvantes.

¹ Discente do curso de Medicina, Faculdade de Saúde Santo Agostinho, Faculdades Santo Agostinho – Vitória da Conquista, Ba – Afya Educacional.

² Médico pela UNIVAS. Cirurgião Geral pela UNIMONTES. Coloproctologista pela UFTM. Pós-graduado em Cirurgia Minimamente Invasiva. Docente do curso de Medicina, Faculdade de Saúde Santo Agostinho, Faculdade Santo Agostinho de Vitória da Conquista, Bahia – Afya Educacional.

³ Bacharel em Nutrição. Mestre e Doutora em Saúde Coletiva. Pós-doutoranda em Epidemiologia, Cidacs/Fiocruz-Ba. Docente do curso de Medicina, Faculdade de Saúde Santo Agostinho, Faculdade Santo Agostinho de Vitória da Conquista, Bahia – Afya Educacional.

ABSTRACT

Introduction: Shoenfeld and Agmon-Levin defined ASIA (Autoimmune/ Autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants) as a set of diseases that induce unexplained symptoms that mimic an autoimmune syndrome. Silicone plays an adjuvant role in this syndrome, and some patients who have had breast implants have symptoms such as myalgia, myositis, arthralgia, neurological manifestations, fever, dry mouth, cognitive changes, chronic fatigue syndrome and sleep disorders. The prosthesis explant has been used as a form of treatment, the resolution of the condition in part of the patients. This study aimed to carry out an integrative review on the explantation of silicone breast implants as a form of treatment for ASIA syndrome.

Method: A search was performed in the PubMed database from March 10, 2022 to April 25, 2022. Articles available for free in their full version were included; available in English, English and French and studies that address clinical and therapeutic aspects of ASIA Syndrome related to the use of silicone registry prostheses. **Results:** 9 were retrieved from the three databases (2013-2021) and application of eligibility criteria, the results of 6 articles were presented. In most studies, the explant was used as a form of treatment, inducing symptom improvement in more than half of the patients. In addition, the capsulectomy is indicated next to the prosthesis explant. **Conclusion:** This study evidenced the ability of explants to improve patients' symptoms. For better accuracy of results, more prospective and case-control studies are needed, in addition to a longer follow-up of explanted patients.

Keywords: Breast Implantation. Explant. Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants.

1 INTRODUÇÃO

Em 2011 Shoenfeld e Agmon-Levin¹ definiram o termo ASIA (Síndrome Autoimune /Auto inflamatória Induzida por Adjuvantes) como um conjunto patologias antes descritas separadamente: a siliconose; a síndrome da Guerra do Golfo; a síndrome da miofascite macrofágica e os fenômenos pós-vacinais. Essas patologias compartilham entre si sinais e sintomas semelhantes que se desenvolveram após a exposição a um adjuvante, e tem a autoimunidade como fator em comum. Além desses fatores, uma disposição genética favorável tem importância no aparecimento da síndrome, justificando a raridade desses fenômenos.

Adjuvantes são substâncias que aumentam, prolongam ou aceleram a resposta imune antígeno específica.² Os adjuvantes são comumente usados na medicina para aumentar a resposta imune a tratamentos como a vacinação, e também como substâncias que mimetizam antígenos da parede das bactérias, estimulam a liberação de quimiocinas, citocinas de células T auxiliares e mastócitos. Um exemplo de

adjuvante é o alumínio³, muito usado em vacinas. Alguns deles demonstraram a capacidade de desenvolver doenças autoimunes em murinos, como o Tetrametilpentadecano (TMPD) e o esqualeno.⁴

O silicone, anteriormente considerado um material inerte, foi incorporado a uma infinidade de produtos e dispositivos médicos, sendo muito utilizado como componente de implantes mamários. Fisiologicamente, ocorre a formação de uma cápsula fibrosa ao redor do implante, como resposta inflamatória normal a um material grande demais para ser destruído por macrófagos. Em 50% dos casos pode ocorrer a contratura capsular, que é uma complicação bastante comum, podendo levar a deformidade e mastalgia.⁵ Os efeitos colaterais do silicone como inflamação cutânea local, linfadenopatia regional, granuloma de silicone, desenvolvimento de sarcoidose e outros têm sido relatados após reconstrução mamária com próteses contendo gel de silicone. Mesmo na ausência de ruptura do implante, a difusão do silicone nos tecidos circundantes, chamada de 'sangramento' através do envelope de elastômero de silicone, é outra complicação possível.⁶ Uma remissão dessas condições clínicas após o explante de implantes mamários de gel de silicone também foi descrita.⁷ Além disso, os implantes mamários foram associados a um tipo muito raro de linfoma, o linfoma anaplásico de grandes células associado ao implante mamário (BIA-ALCL).⁸

Além das complicações largamente difundidas no meio científico, alguns autores relataram um padrão de sintomas inexplicáveis em pacientes com implantes mamários de silicone que mimetizam doenças autoimunes.⁹ No início dos anos 1990, isso levou à introdução de uma nova 'doença' chamada 'siliconose' ou 'distúrbio reativo ao silicone' com sintomas como mialgia, miosite, artralgia, manifestações neurológicas, febre, boca seca, alterações cognitivas, síndrome da fadiga crônica e distúrbios do sono. Sintomas estes, que junto com outros achados fazem o diagnóstico de ASIA (Quadro 1). Foi proposto que os pacientes que sofrem da síndrome ASIA podem ser geneticamente predispostos, especialmente devido a uma correlação entre atopia e o desenvolvimento da síndrome.¹⁰ No entanto, a causalidade é difícil de provar porque ASIA ocorre apenas em uma pequena fração dos pacientes expostos ao silicone e, portanto, é considerado um diagnóstico de exclusão.

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

Critérios principais:
• Exposição a estímulos externos (Infecção, vacina, silicone, adjuvante) antes das manifestações clínicas. • O aparecimento de manifestações clínicas 'típicas': mialgia, miosite ou fraqueza muscular e artralgia e/ou artrite, fadiga crônica, sono não reparador ou distúrbios do sono e manifestações neurológicas (especialmente associadas à desmielinização), comprometimento cognitivo, perda de memória e Pirexia, boca seca • Remoção do agente desencadeante induz melhora • Biópsia típica dos órgãos envolvidos
Critérios menores:
• O aparecimento de autoanticorpos ou anticorpos direcionados ao adjuvante suspeito • Outras manifestações clínicas (ou seja, síndrome do intestino irritável) • HLA específico (ou seja, HLA, DRB1, HLA DQB1) • Evolução de uma doença autoimune (ou seja, esclerose múltipla, esclerose sistêmica)

Fonte: Adaptado de Shoenfeld e Agmon-Levin (2011).

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre o explante das próteses mamárias de silicone como forma de tratamento da síndrome ASIA. Nos últimos anos, a cirurgia plástica estética vem ganhando cada vez mais adeptos, em 2019, aproximadamente 1,5 milhão de cirurgias plásticas foram realizadas no Brasil segundo dados da Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética, classificando o país como líder mundial, seguido pelo Estados Unidos.¹¹ Dentre estas, 211.287 mil foram mamoplastia de aumento, com uso de prótese, a segunda mais realizada no país. Esses dados reiteram a importância de nossa questão de pesquisa, pois ao planejar uma mamoplastia de aumento devemos levar em consideração todos os riscos imediatos e futuros que os pacientes estarão sujeitos, tendo em mente quais pacientes estão mais propensos a desenvolver a síndrome ASIA e qual o papel do explante no tratamento dos sintomas.

2 METODOLOGIA

Desenho de estudo

Esta pesquisa se caracteriza como uma revisão integrativa, de caráter descritivo e exploratório, com enfoque na bibliografia especializada sobre a ocorrência de casos de explante de prótese mamária relacionada à Síndrome ASIA.

A revisão integrativa é um método de pesquisa que tem como finalidade sintetizar resultados obtidos sobre um dado tema de maneira sistemática e organizada. Dessa forma é possível ter uma visão abrangente sobre o tema, abordando em um mesmo tempo a pesquisa quase-experimental, experimental, e combinando dados de literatura teórica e empírica.¹² Esse método constitui um instrumento da Prática baseada em Evidências (PBE) que é uma abordagem voltada ao cuidado clínico e ao ensino fundamentado no conhecimento e na qualidade da evidência.¹³

Foram utilizados os itens do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR), (Quadro 2) para elevar a qualidade dos achados da literatura para esta revisão.

Quadro 2. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist.

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM
TITLE		
Title	1	Identify the report as a scoping review.
ABSTRACT		
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and Conclusions that relate to the review questions and objectives.
INTRODUCTION		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the Review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.
METHODS		
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.
Information sources	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.

Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.
Selection of sources of evidence	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.
Data charting process	10	Describe the methods of charting data from included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.
Critical appraisal of individual sources of evidence	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted
RESULTS		
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the Review questions and objectives.
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.
DISCUSSION		
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the Review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.
FUNDING		
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review.

Fonte: Adaptado de Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA ScR): Checklist and Explanation, 2018.

Fontes de dados e estratégia de busca

Inicialmente foi realizada a consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) para identificar os descritores universais em inglês, facilitando a busca. Foi utilizada a base de dados Us National Library of

Medicine National Institutes of Health (PubMed), no período de 10 de março de 2022 à 25 de abril de 2022. A busca não incluiu literatura cinzenta e foi conduzida conforme as chaves de busca: ("breast explant") AND ("syndrome induced by adjuvants").

Critérios de elegibilidade

Foram analisados artigos e resumos publicados entre os anos de 2013 e 2021 sendo incluídos os artigos: i) disponíveis gratuitamente em sua versão completa; ii) disponíveis em inglês, português e francês; iii) estudos que abordassem aspectos clínicos e terapêutica da Síndrome ASIA relacionada ao uso de próteses de silicone. Os critérios usados para exclusão de artigos para esse estudo foram: i) artigos que abordassem a Síndrome ASIA relacionado a outros adjuvantes diferentes de próteses de silicone, como vacinas, Essure, entre outros; ii) artigos sobre ASIA relacionado à outras doenças; iii) relatos de caso que não continham todas as informações clínicas do paciente.

Seleção dos dados

Para seleção dos artigos, foi realizada a tradução e leitura dos títulos e resumos, sendo que os trabalhos que se adequaram aos critérios de inclusão e exclusão foram eleitos para leitura completa, tendo seus achados descritos para análise.

Análise

Para a síntese dos resultados foi elaborada uma tabela com os tópicos: título, ano de publicação, periódico de publicação, objetivo, tipo de estudo e principais resultados. A abordagem de síntese narrativa foi utilizada para a análise de dados.

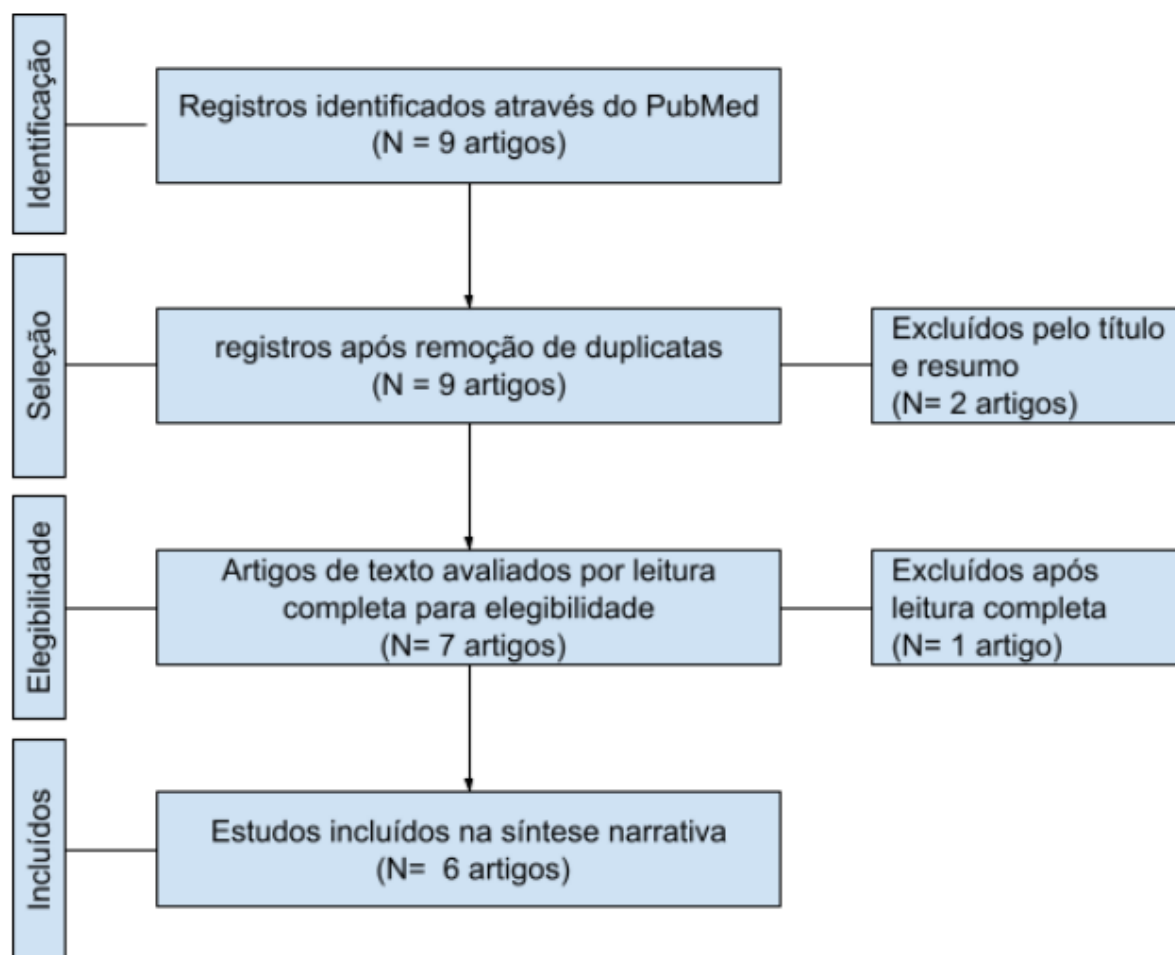
Aspectos Éticos

O estudo utilizou exclusivamente dados anteriormente publicados, sem a manipulação direta ou indireta de dados de seres humanos. Por isso, não foi necessária a submissão para aprovação de Comitê de Ética em Pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 9 registros foram recuperados na base de dados PubMed (2013-2021), com nenhuma duplicata. Destes, 2 foram excluídos na primeira etapa de seleção, pois apresentavam no título ou resumo a síndrome ASIA relacionada a outras doenças ou outro adjuvante. Após a leitura completa dos artigos, foram excluídos 1 registro, sendo este um relato de caso que continha poucas informações clínicas sobre o caso. Ao final, foram apresentados os resultados de 6 artigos incluídos para a revisão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Os objetivos dos estudos foram em sua maioria relacionados a principais características clínicas, evolutivas e terapêuticas (n=5), seguido de avaliações fatores de risco para explante de prótese (n=1). Os resultados estão sumarizados no Quadro 3.

Quadro 3. Características dos estudos sobre as condições clínicas, fatores de risco, desfechos de tratamentos relacionados à Síndrome ASIA e explantação de prótese de silicone, 2013-2021.

N	Título	Autor/ Ano	Periódico	Objetivo	Tipo de Estudo	Principais Achados
1	Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature.	Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW/2017	Immunol Research	Comparar 100 pacientes com ASIA devido à síndrome de incompatibilidade de implante de silicone diagnosticada em 2014 em Maastricht, Holanda, com 100 pacientes com doença mamária adjuvante diagnosticada no Baylor College of Medicine, Houston, EUA, entre 1985 e 1992, determinando se o espectro da doença relacionada ao silicone mudou durante os últimos 30 anos.	Revisão de literatura	O caráter das reclamações relacionadas ao silicone tem sido semelhante, sugerindo que não houveram grandes mudanças nas manifestações clínicas observadas entre as 2 coortes. Artralgia foi observada em 91 versus 81 pacientes históricos. Mialgia foi observada em 54 versus 91 pacientes. Comprometimento cognitivo foi observado em 78 versus 81 pacientes, pirexia foi observada em 64 versus 52 pacientes, queixas de secura em 73 versus 72 pacientes e manifestações neurológicas graves em 20 versus 32 pacientes. Das 54 pacientes que foram submetidas à remoção do implante mamário de silicone, 50% (n = 27) das pacientes apresentaram melhora das queixas após a explantação do implante. Além disso, nas 18 coortes históricas revisadas, foram descritas manifestações clínicas semelhantes.
2	Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA) after Silicone Breast Augmentation Surgery.	Nunes E Silva D, Gründler C, Spengler MDGMT, Horimoto AMC, Machado MA, Frazão IC, Takita LC/2017	Plastic and Reconstructiv e Surgery, Global Open	Caso com manifestação local eritematosa em região de mamas após 3 anos de implante mamário de silicone que recebeu o diagnóstico de ASIA com uma nova apresentação: manifestação Lupus-like por acometimento cutâneo localizado.	Relato de caso	A manifestação cutânea foi tratada com sucesso com terapia imunossupressora, evitando assim o explante do implante, que foi necessário em todos os casos relatados anteriormente na literatura. O paciente foi iniciado com hidroxiquina, 400 mg por dia. Houve uma melhora progressiva e permanece assintomático após 2 anos de tratamento.

3	Le syndrome ASIA associé aux implants mammaires : lien de causalité ou association fortuite?	Cordel E, Reix N, Mathelin C/2020	Gynecologie Obstetrique Fertilite Senologie	O objetivo foi identificar na literatura internacional casos de síndrome ASIA publicada em usuários de implante de mama de silicone entre 2012 e 2019 para identificar as circunstâncias de início, as principais características clínicas, evolutivas e terapêuticas, bem como os possíveis vieses.	Revisão de literatura	O estudo abarcou 126 casos de Síndrome ASIA. Entre os principais sintomas observados, a fadiga foi o principal sinal (88,6%), seguido de artralgia (84%), xerostomia e/ou xeroftalmia (59,5%), Mialgia e/ou fraqueza (54%), sinais respiratórios funcionais (46%), síndromes de Raynaud (27%) e distúrbios do sono (27%). Entre os principais sinais físicos, a febre (57%), perda de peso (23%) e linfadenopatia palpável (19,2%) dos casos. Além disso síndrome inflamatória biológica (8,7%), presença de anticorpos antinucleares (9,5%). Para 51,5% dos pacientes (65/126), o tratamento realizado consistiu na explantação dos MIs de silicone, resultando em uma melhora nos sintomas em 52,3% dos casos.
4	Risk Factors for Explantation of Breast Implants: A Cross-Sectional Study	Valente DS, Zanella RK, Mulazzani CM, Valente SS/2021	Aesthetic Surgery journal	Ampliar o conhecimento atual dos fatores de risco de explante de implante de mama de silicone através de um estudo transversal analítico de 138 pacientes que buscaram uma clínica para explante entre 2012 e 2020.	Estudo transversal	Pacientes com sobrepeso/obesidade, história de uso de tabaco, mastalgia e critérios de Shoenfeld para ASIA apresentam maior risco para explante. Pacientes obesos ou com sobrepeso apresentam risco 1,5 vezes maior. Em média, o risco foi 40% menor em pacientes que nunca fumaram em comparação com aqueles com histórico de uso de tabaco. O risco de explante foi 5,6 vezes maior em pacientes com critérios maiores de Shoenfeld para ASIA do que naqueles sem nenhum critério. O RR de explante foi 4,3 vezes maior em pacientes que apresentavam critérios menores de Shoenfeld para ASIA do que aqueles que não apresentavam nenhum desses critérios.

5	Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study	Maijers MC, de Blok CJ, Niessen FB, van der Veldt AA, Ritt MJ, Winters HA, Kramer MH, Nanayakkara PW/2013	the Netherlands Journal of Medicine	Coletar uma coorte de 80 mulheres com implantes de mama de silicone e com sintomas sistêmicos inexplicáveis para identificar um possível padrão e compará-lo com a ASIA.	Estudo de coorte	Os sintomas mais frequentemente relatados incluíram fadiga (89%), neurastenia (74%), dor nas articulações (69%), dor muscular (65%), rigidez matinal (65%), sudorese noturna (63%) e dispneia (45%). Além disso, as mulheres apresentaram problemas cognitivos (35%), sintomas dermatológicos (31%), sintomas gastrointestinais (30%) e alopecia (23%), distúrbios do sono (19%) e depressão (4%). Outros achados incluem 14% desenvolveram um total de 14 doenças autoimunes confirmadas em um tempo médio de sete anos após o primeiro implante. Das 80 mulheres, 52 realizaram explante. Dentre estas, 36 relataram uma diminuição significativa de seus sintomas, sendo que 9 afirmaram que seus sintomas haviam desaparecido completamente.
6	Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS) in a 57-year-old woman with unilateral silicone breast implant	Schierbeck J, Davidsen JR, Grindsted Nielsen S, Bille C/2017	BMJ Case Reports	Relatar o caso de uma mulher de 57 anos com múltiplas infiltrações pulmonares e implante mamário do lado esquerdo. O implante havia sido substituído duas vezes, uma vez devido à ruptura do implante há 36 anos.	Relato de caso	As infiltrações nodulares eram de origem inflamatória devido a uma resposta autoimune secundária aos implantes de silicone (SIIS). Após a explantação, os sintomas da paciente diminuíram e sua condição física melhorou notavelmente.

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Colaris et al. (2017) comparou uma coorte de cem pacientes com ASIA diagnosticados em 2014 em Maastricht, na Holanda com cem pacientes diagnosticados entre 1985 e 1992 com doença mamária adjuvante no Baylor College of Medicine, Houston, EUA. Na coorte de Maastricht os sintomas demoraram 4 anos em média para aparecerem, e o tempo médio de diagnóstico foi de 13 anos. Na coorte de Maastricht, 54 pacientes foram submetidos à remoção de seu implante mamário de silicone. Destes, 50% (n = 27) dos pacientes apresentaram melhora das queixas após explantação do implante. A idade mediana de remoção foi de 49 anos. Sintomas como fadiga, artralgia, mialgia, secura e pirexia melhoraram na maioria dos pacientes após o explante. Em sete pacientes, no entanto, a melhora foi observada apenas temporariamente, com recidiva das queixas após várias semanas de acompanhamento.¹⁴ Na coorte do Baylor College, 96 pacientes foram submetidos à explantação do implante. A idade média dos pacientes no momento da explantação foi de 44 anos. Se esses pacientes experimentaram melhora de suas queixas após a explantação não foi descrito no artigo. Em outro estudo, conduzido por Peters et al. em 1997, um resultado semelhante foi relatado: 58% de seus pacientes tiveram menos sintomas após o explante, enquanto 74% dos pacientes declararam que se 'sentiam melhor' e que sua qualidade de vida havia melhorado.¹⁵

Cordel et al. (2020) identificou 126 casos de ASIA na literatura. O intervalo de tempo mediano entre o implante de próteses de silicone e o início dos sintomas foi de 4 anos com, no entanto, uma grande dispersão deste período dependendo dos casos, variando de 1 mês a 39 anos.¹⁶ Entre os principais sintomas observados, a fadiga foi o principal sinal funcional (88,6% dos casos), seguido de artralgia (84% dos casos), e síndrome seca (xerostomia e/ou xeroftalmia) esteve presente em 59,5% dos casos. Foi encontrado presença de anticorpos antinucleares em 9,5% dos casos (12/126). Para 51,5% dos pacientes (65/126), o tratamento realizado consistiu no explante dos implantes de silicone, resultando em uma melhora nos sintomas em 52,3% dos casos.¹⁶

Maijers et al. (2013) em sua coorte de 80 mulheres, trouxe que os sintomas apareceram após 4,5 anos em média. Além disso, 75% das mulheres relataram alergia pré-existente antes do implante e 79% delas apresentavam sintomas locais como dor mamária ou contração capsular.¹⁷ Os sintomas mais frequentemente relatados incluíram fadiga (89%), neurastenia (74%), dor nas articulações (69%), dor muscular (65%), rigidez matinal (65%), sudorese noturna (63%) e dispneia (45%). A

sorologia FAN foi positiva em 20% das mulheres. No momento da análise, 52 das 80 mulheres tinham explantado seus implantes mamários. Dentre estas, 36 mulheres relataram uma diminuição significativa de seus sintomas, enquanto nove dessas 36 mulheres afirmaram que seus sintomas haviam desaparecido completamente. Em 69,2% das mulheres, o explante de implantes reduziu os sintomas.¹⁷

Valente et al. (2021) em um estudo transversal com 138 pacientes, avaliou os fatores de risco para o explante de prótese de mama. O tempo médio desde a colocação do implante até a decisão de explantar foi de 59,1 meses. Em média, cada aumento de 1 ano na idade resultou em um aumento de 4% no risco relativo de explantação.¹⁸ Pacientes obesos ou acima do peso apresentam risco 1,5 vezes maior de explante do que aqueles com IMC normal. Em média, risco de explante foi 40% menor em pacientes que nunca fumaram, 72% maior para mulheres com mastalgia, 5,6 vezes maior em pacientes com critérios maiores de Shoenfeld para ASIA, 4,3 vezes maior em pacientes que apresentavam critérios menores de Shoenfeld para ASIA do que aqueles que não apresentavam nenhum desses critérios, mostrando que os critérios de Shoenfeld tem papel importante no risco de explante.¹⁸

Schierbeck et al. (2017) descreveu o caso de sua paciente com infiltrações pulmonares de origem inflamatória devido a uma resposta autoimune secundária aos implantes de silicone, com critérios para síndrome ASIA. O implante de silicone foi totalmente removido e não apresentou sinais de danos ou vazamentos.¹⁹ Desde então, os sintomas respiratórios melhoraram e a tomografia mais atual mostrou regressão quase total dos nódulos pulmonares. Os sintomas de artralgia e sono não reparador estão em remissão completa, embora o paciente ainda descreva sintomas de fadiga.¹⁹

Casos relatados de ASIA mostraram resolução ou melhora dos sintomas com explante, mas não apenas com terapia imunomoduladora. Entretanto no relato de caso de Nunes e Silva et al. (2017) é descrito o caso de uma mulher de 23 anos, que desenvolveu comprometimento cutâneo localizado 3 anos após a cirurgia de implante de mama.²⁰ Após extensa investigação, recebeu o diagnóstico de ASIA com uma nova apresentação: manifestação Lupus-like por acometimento cutâneo localizado. Os sintomas foram controlados sem a necessidade de intervenção cirúrgica, o que não foi relatado anteriormente, pois a paciente não desejava um explante por questões estéticas. A paciente iniciou uso de hidroxycloroquina, 400mg ao dia, e permanece assintomático após 2 anos de tratamento.²⁰

De Boer et al. (2017) analisou na literatura 603 pacientes, sendo bem descrito que o estado clínico melhorou após o explante. Dos 603 pacientes, 457 (76%) tiveram melhora das queixas relacionadas ao silicone após o explante. Em um dos 603 pacientes, foi relatada progressão evidente da doença após o explante.²¹

Em pacientes com implantes mamários de silicone que desenvolveram uma doença autoimune, o explante parece ser bem-sucedido apenas quando é combinado com terapia imunossupressora. Peters et al. (1997), descreveu a presença de 18 pacientes com doença autoimune em sua coorte e se esses pacientes melhoraram após o explante. Destes, 6 pacientes com doença autoimune bem definida não melhoraram após o explante.¹⁵ Em 3 de 18 pacientes (16%) com uma doença autoimune bem definida houve melhora após o explante sem terapia adicional. Além disso, 7 de 18 pacientes (39%) com doenças autoimunes melhoraram após o explante em combinação com terapia imunossupressora adjuvante.¹⁵

Achados sugerem que o explante pode ser um tratamento adequado para sintomas sistêmicos inexplicáveis em mulheres com implantes de mama de silicone.²² Como o tecido capsular pode funcionar como adjuvante, a capsulectomia também deve ser considerada. Quando deixado in situ, o tecido capsular pode continuar a provocar sintomas sistêmicos mesmo após a explantação dos implantes de silicone.²² Em vários estudos, a recuperação desses sintomas foi descrita após o explante, mas faltam estudos prospectivos.^{14,17,18}

Apesar de diversos estudos explorarem uma ligação entre implantes mamários e sintomas sistêmicos essa ligação ainda não foi comprovada.^{14,16,17} Janowsky et al. (2000), conduziu uma metanálise cujo objetivo era buscar uma ligação entre os MIs de silicone e o desenvolvimento de doenças autoimunes e/ou do tecido conjuntivo, 9 estudos de coorte integrados, 9 estudos de caso-controle e 2 estudos transversais publicados entre 1992 e 1998.²³ Chegando à conclusão que não há ligação significativa entre a presença de prótese de silicone e aumento do risco de doença do tecido conjuntivo e esses resultados serviram como argumento para reabrir o mercado desses produtos.²³

A ASIA não se apresenta como uma entidade de doença na Classificação Internacional de Doenças (CID-11), e embora tenha um lugar na literatura científica desde 2011, ainda não é universalmente aceita.¹⁸ Contudo, os resultados dessa pesquisa e de outras sobre o assunto devem ser considerados para informar o paciente e o cirurgião quanto a possíveis riscos e formas de tratamento.¹⁸

Uma potencial limitação destes estudos é que a grande maioria dos artigos utilizados foram baseados em casos de mulheres que procuraram uma clínica para realizar explante ou foram chamadas através da mídia para se apresentarem caso tivessem sintomas, levando ao viés de seleção, sendo necessário mais estudos prospectivos e com um grupo controle para comparação. Outra limitação é que os pacientes não foram acompanhados por longos períodos após o explante, para que houvesse uma melhor definição da resolução ou não dos sintomas. Além disso, como a maioria dos sinais e sintomas eram subjetivos como fadiga, artralgia, problemas com memória, entre outros, o viés de memória ou sugestão não podem ser excluídos.

4 CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa apresentou diversos estudos que descreveram o quadro clínico da síndrome ASIA e o explante como forma de tratamento. A melhora dos sintomas foi observada em mais da metade dos pacientes que realizaram o explante, que deve ser realizado junto com a capsulectomia para melhor eficácia do procedimento.

Os estudos ainda requerem maior refinamento quanto a validade da síndrome ASIA no cenário científico, um maior período de acompanhamento das pacientes explantadas, assim como o desenvolvimento de alternativas ao explante para tratar a síndrome, considerando que algumas mulheres podem não desejar remover suas próteses.

REFERÊNCIAS

1. Shoenfeld, Yehuda and Nancy Agmon-Levin. "'ASIA'-Adjuvant-Induced Autoimmune/Inflammatory Syndrome." *Journal of Autoimmunity* 36.1 (2011): 4-8.
2. Perricone, C., Colafrancesco, S., Mazar, R.D., Soriano, A., Agmon-Levin, N., & Shoenfeld, Y. (2013). Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *Journal of autoimmunity*, 47, 1-16.
3. Marrack P, McKee AS, Munks MW. For an understanding of the adjuvant action of aluminum. *Native Rev Immunol* 2009 Apr;9(4):287e93
4. Satoh M, Reeves WH. Induction of lupus-associated autoantibodies in BALB/c mice by intraperitoneal injection of pristane. *J Exp Med* 1994;180:2341e6
5. McCarthy J, editor. *Cosmetic breast surgery*. Philadelphia: Saunders; nineteen ninety..
6. Barker DE, Retsky MI, Schultz S. Silicone 'bleeding' from bagel breast implants and its clinical relationship to fibrous capsule reaction. *Plast Reconstr Surg* 1978;61:836e41.
7. Kaiser W, Biesenbach G, Stuby U, Grafinger P, Zazgornik J. Human adjuvant disease: remission of silicone-induced autoimmune disease after breast explant increase. *Ann of the Rheum Disees* 1990;49:937e8.
8. by Jong D, Vasmel WL, by Boer JP, et al. Anaplastic large cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA*. 2008;300:2030-5.
9. Lappe MA. Silicone reactive disorder: a new autoimmune disease caused by immunostimulation and superantigens. *Medical Mortgage*.1993;41:348-52.
10. Jara LJ, García-Collinot G, Medina G, et al. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld syndrome). *Res. Immunol* 2017;65:8–16.
11. ISAPS. ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2019. 2019. Disponível em: <https://www.isaps.org/wpcontent/uploads/2020/12/Global-Survey-2019.pdf>. Acesso em: 15 de abril de 2022.
12. Ercole, Flávia Falci; Melo, Laís Samara de; Alcoforado, Carla Lúcia Goulart Constant. Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.

13. Souza, Marcela Tavares de; Silva, Michelly Dias da; Carvalho, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo), v. 8, p. 102-106, 2010.
14. Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Two hundred cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. Immunol Res. 2017;65(1):120-128. doi:10.1007/s12026-016-8821-y
15. Peters W, Smith D, Fornasier V, Lugowski S, Ibanez D. An analysis of outcomes of 100 women after explantation of silicone gel breast implants. Ann Plast Surg. 1997;39(1):9–19.
16. Cordel E, Reix N, Mathelin C. Le syndrome ASIA association aux implants mammaires: lien de causalité or association fortuite ? [ASIA syndrome associated with breast implants: Fortuitous link or association?]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2020;48(10):754-762. doi:10.1016/j.gofs.2020.06.004
17. Maijers MC, de Blok CJ, Niessen FB, et al. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. Neth J Med. 2013;71(10):534-540.
18. Valente DS, Zanella RK, Mulazzani CM, Valente SS. Risk Factors for Explantation of Breast Implants: A Cross-Sectional Study. Aesthet Surg J. 2021;41(8):923-928. doi:10.1093/asj/sjaa352
19. Schierbeck J, Davidsen JR, Grindsted Nielsen S, Bille C. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS) in a 57-year-old woman with unilateral silicone breast implant. BMJ Case Rep. 2017;2017:bcr2016218709. Published 2017 Jul 24. doi:10.1136/bcr-2016-218709.
20. Nunes E Silva D, Gründler C, Spengler MDGMT, et al. Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA) after Silicone Breast Augmentation Surgery. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2017;5(9):e1487. Published 2017 Sep 25. doi:10.1097/GOX.0000000000001487
21. De Boer, M. et al. Is explantation of silicone breast implants useful in patients with complaints?. Immune research, vol. 65, no. 1, p. 25-36, 2017.
22. Copeland M, Kressel A, Spiera H, Hermann G, Bleiweiss IJ. Systemic inflammatory disorder related to fibrous breast capsules after silicone implant removal. Plast Reconstruct Surg. 1993;92:1179-81.
23. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relationship between silicone breast implants and the risk of connective tissue disease. N Engl J Med. 2000;342(11):781-90.