

SÍNDROME DE AUTOIMUNIDADE INDUZIDA POR ADJUVANTES (ASIA): UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Gabriella Alves Villatoro El Haj,¹ Isabela Costa Ribeiro² Giovanna Delcole³
Paulo Henrique Pires Aguiar⁴

RESUMO

Introdução: A síndrome de autoimunidade induzida por adjuvantes (ASIA), é um conjunto de manifestações clínicas que decorrem da autorreatividade imunológica do organismo predisposto a determinados compostos, os adjuvantes. A síndrome é composta por uma resposta imunológica aos adjuvantes, e engloba outras síndromes como a da miofascite macrofágica, a da guerra do golfo, a do edifício doente e a de fadiga crônica, assim como fibromialgia, siliconose e manifestações pós-vacinação. **Método:** O estudo é uma revisão sistemática. Os dados foram coletados das bases de dados PubMed, LILACS e SciELO. Não houve recorte temporal, sendo os artigos de 2011 até 2024, devido a implementação do conceito neste ano. Foram selecionados 35 artigos para esta revisão. **Resultados:** O estudo demonstrou que as mulheres foram mais acometidas pela síndrome, 79,5% e a média de idade encontrada foi de 41 anos. As causas mais prevalentes foram as próteses mamárias e as vacinas, entre elas as mais comuns o HPV e COVID-19. **Conclusão:** A Síndrome de ASIA carece de estudos abrangentes e de maior robustez científica para estabelecer relações causais precisas com adjuvantes específicos e suas manifestações clínicas associadas. A falta de critérios diagnósticos bem definidos abre espaço para diagnósticos frequentemente imprecisos. Há uma crescente necessidade de pesquisas que possam aprofundar a compreensão das etiologias da síndrome, identificar sinais e sintomas esperados para cada adjuvante, aprimorar os critérios de diagnóstico e explorar síndromes associadas.

Palavras-chave: ASIA; Síndrome de autoimunidade induzida por adjuvantes; Autoimunidade.

ABSTRACT

Introduction: The Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA) is a set of clinical manifestations resulting from the immune self-reactivity of the organism predisposed to certain compounds, the adjuvants. The syndrome consists of an immune response to adjuvants and encompasses other syndromes such as macrophagic myofasciitis, Gulf War syndrome, sick building syndrome, and chronic fatigue syndrome, as well as fibromyalgia, siliconosis, and post-vaccination manifestations. **Method:** The study is a systematic review. Data were collected from PubMed, LILACS, and SciELO databases. There was no temporal restriction, with articles from 2011 to 2024 selected due to the implementation of the concept in this year. Thirty-five articles were chosen for this review. **Results:** The study showed that women were more affected by the syndrome, 79.5%, and the average age found was 41 years. The most prevalent causes were breast implants and vaccines, with the most common ones being HPV and COVID-19. **Conclusion:** ASIA Syndrome lacks comprehensive and scientifically robust studies to establish precise causal relationships with specific adjuvants and their associated clinical manifestations. The lack of well-defined diagnostic criteria leaves room for frequently inaccurate diagnoses. There is a growing need for research to deepen the understanding of the syndrome's etiologies, identify expected signs and symptoms for each adjuvant, improve diagnostic criteria, and explore associated syndromes.

Keywords: ASIA; Adjuvant-Induced Autoimmune Syndrome; Autoimmunity.

INTRODUÇÃO

A síndrome de autoimunidade induzida por adjuvantes (ASIA), é um conjunto de manifestações clínicas que decorrem da autorreatividade imunológica do organismo predisposto a determinados compostos, os adjuvantes. Os adjuvantes são um conjunto de

¹ Estudante do 5º ano de medicina pela Universidade São Judas Tadeu - USJT (SP); Estagiária em Neurocirurgia do Hospital Santa Paula (SP). E-mail: gabriellaahajj@gmail.com

² Residente de Neurocirurgia do Hospital Santa Paula (SP). E-mail: isabelaribeiro98@hotmail.com

³ Residente de Neurocirurgia do Hospital Santa Paula (SP). E-mail: gicadelcole@gmail.com

⁴ Médico Neurocirurgião e coordenador do programa de residência do Hospital Santa Paula (SP). Departamento de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Sorocaba, Brasil. Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, Brasil. E-mail: phpaneurocir@gmail.com

substâncias, que ao entrarem em contato com o organismo potencializam uma resposta inflamatória, a qual obtém como resultado o desenvolvimento de anticorpos contra este composto. Agentes descritos em literatura associados à síndrome de ASIA são silicone, malhas de polipropileno, alumínio, mercúrio, titânio, óleo mineral, iodo gadital, guaiacol, esqualeno e agentes infecciosos (1,2)

A síndrome é composta por uma resposta imunológica aos adjuvantes, e engloba outras síndromes como a da miofascite macrofágica, a da guerra do golfo, a do edifício doente e a de fadiga crônica, assim como fibromialgia, siliconose e manifestações pós-vacinação. Compreende manifestações reumatológicas, de tecidos conectivos, endócrinos, neurológicos, cardiológicos e vasculites. Entre os sinais e sintomas, nota-se fadiga, astenia, rigidez matinal, xeroftalmia e xerostomia, dores abdominais, fenômeno de Raynaud, neuropatia, déficits na atenção, memória e comunicação, dermatites, rashes cutâneos, alopecia, lipotimia, síndrome de taquicardia postural, assim como outros (3).

Doenças associadas à autoimunidade geralmente são acompanhadas de outras similares, e a ASIA foi relacionada a outras síndromes e patologias, como síndrome de Sjogren, síndrome antifosfolípide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, insuficiência adrenal primária, insuficiência ovariana, diabetes mellitus tipo 1, tireoidites e disfunções tireoidianas, síndrome de fadiga crônica, mielite transversa, síndrome de Guillain-Barré, narcolepsia, encefalite disseminada, esclerose múltipla e vasculites, como doença de Raynaud, púrpura de Henoch-schonlein, entre outros (3).

O diagnóstico é realizado por critérios maiores e menores, entre os maiores a exposição a estímulos externos, manifestações clínicas típicas, como mialgia, miosite e fraqueza muscular, artralgia ou artrite, fadiga crônica ou distúrbios do sono, manifestações neurológicas, comprometimento neurológico (especialmente desmielinização) e perda de memória, pirexia, xerostomia e xeroftalmia, melhora ao retirar agente causador, biópsia condizente e entre os menores, autoanticorpos ou anticorpos ao agente, manifestações clínicas como síndrome do intestino irritável ou fenômeno de Raynaud, HLA específico, outras doenças autoimunes relacionadas. A presença de dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores é o suficiente para diagnosticar como ASIA (1,3).

Quadro 1 - Critérios diagnósticos de Schoenfeld

Critérios Maiores
Exposição a agente externo (Adjuvantes, silicone, vacinas) antes das manifestações clínicas
<p>Manifestações clínicas Típicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mialgia, miosite ou fraqueza muscular - Artralgia e/ou artrite - Fadiga crônica e distúrbios do sono - Manifestações neurológicas (principalmente desmielinização) - Prejuízo na cognição, perda de memória - Pirexia, xerostomia
Melhora a retirada do agente causador
Biópsia típica de envolvimento dos órgãos
Critérios Menores
Autoanticorpos ou anticorpos ao agente causador
Outras manifestações clínicas (como síndrome do intestino irritável)
HLA específico
Outras doenças autoimunes envolvidas

O artigo presente descreve casos ilustrativos de síndrome de ASIA encontrados em serviços de neurocirurgia, principalmente associados a manifestações neurológicas. O objetivo foi realizar uma revisão sistemática com os estudos existentes sobre o tema, visando compreender os sinais e sintomas, sua identificação e compilar os conhecimentos sobre a doença.

MÉTODOS

O estudo é uma revisão sistemática, os dados foram obtidos de artigos da base de dados PubMed, LILACS e SciELO. Não foi realizado recorte temporal, o artigo mais antigo encontrado na base de dados foi de 2011, devido a implementação do conceito neste ano, até 2024. A exclusão de estudos foi a não menção à síndrome no artigo, a descrição da síndrome apenas em animais ou a nível experimental, a falta de DOI e a não disponibilização de artigo completo. Não ocorreu seleção quanto ao idioma de origem ou ao delineamento do estudo, contendo relatos de caso, metanálises e revisões sistemáticas.

A busca foi realizada com as palavras chaves: ASIA, Síndrome de autoimunidade induzida por adjuvantes. Os descritores: “(ASIA) AND (autoimmune syndrome induced by adjuvants)”.

A busca na base de dados SCIELO demonstrou 3 artigos encontrados, 2 artigos foram excluídos devido a não menção a síndrome ou a ausência de dados. 1 artigo foi utilizado. (avaliar giacomazzo). A base de dados LILACS apresentou 11 artigos, 6 artigos foram excluídos e os critérios de exclusão foram a não menção da síndrome, estar duplicado de outra base de dados, não fechar diagnóstico para síndrome de ASIA e não mencionar amostra e dados necessários. Foram utilizados 5 artigos desta base de dados.

Na base de dados PubMed, foram encontrados 203 artigos na pesquisa mais ampla sobre síndrome de ASIA apenas, entre eles houve a exclusão de 10 artigos por não apresentarem texto completo. Os 193 artigos restantes foram lidos e analisados quanto ao conteúdo apresentado, sendo excluídos os que relataram a síndrome em animais ou não exibiam dados suficientes sobre os participantes e os critérios de ASIA estabelecidos. 35 artigos foram selecionados para a revisão atual.

RESULTADOS

Tabela 1 - Número de participantes, sexo, idade e etiologia

Referências	Participantes	Sexo	Idade	Etiologia - Adjuvante
LAVAGNINO et al (2023) (4)	2	Feminino (2)	38,5 anos (média)	Vacina COVID-19
PERRADOTO et al (2023) (5)	13	Feminino (13)	36,9 (média)	Prótese mamária - silicone
PLAVSIC (2023) (6)	1	Feminino (1)	37 anos	Prótese mamária - silicone
SIMENOVA (2023) (7)	1	Feminino (1)	39 anos	Prótese mamária - silicone
CARRILLO et al. (2022) (8)	1	Feminino (1)	40 anos	Prótese mamária - silicone
PUJOL (2022) (9)	11	Feminino (9) Masculino (2)	39 anos (média)	Vacina para COVID-19
RADENSKA-LOPOVK (2021) (10)	1	Feminino (1)	42 anos	Placa de liga cromo-níquel

SORRENTINO et al (2020) (11)	1	Feminino (1)	45 anos	Ácido hialurônico
CARBON (2019) (12)	1	Feminino (1)	45 anos	Injeção oleosa
TERVAERT (2018) (13)	1	Feminino (1)	40 anos	Prótese mamária - silicone
TERVAERT (2018) - MESH (14)	40	Feminino (32) Masculino (8)	49,5 anos (média)	Implante de malha
ARMENTEROS (2017) (15)	1	Feminino (1)	61 anos	Prótese mamária - silicone
BALBI (2017) (16)	2	Masculino (2)	33,5 anos (média)	Injeção de vitaminas A, D e E (2) e Injeção de óleo mineral (1)
PALMIERI (2017) (17)	18	Feminino (18)	15,2 anos (média)	Vacina HPV
PAVLOV-DOLIJANOVIC (2017) (18)	3	Feminino (3)	40 anos (média)	Prótese mamária - silicone
BARILARO (2016) (19)	1	Feminino (1)	48 anos	Prótese mamária - silicone
CHENG (2016) (20)	1	Masculino (1)	65 anos	Vacina de Influenza
COLARIS (2016) (21)	100	Feminino (100)	49 anos	Prótese mamária - silicone
JARA et al (2016) (22)	1	Feminino (1)	54 anos	Injeção de óleo mineral
AUSTIN (2015) (23)	1	Masculino (1)	41 anos	Vacina de Influenza
DE BACKER (2015) (24)	1	Feminino (1)	47 anos	Prótese mamária - silicone
NESHER (2015) (25)	4	Feminino (4)	60, 25 anos (média)	Prótese mamária silicone
GREEN et al. (2014) (26)	1	Feminino (1)	29 anos	Vacina de Influenza
PSARRAS et al (2014) (27)	1	Feminino (1)	35	Prótese mamária - silicone
TOMLJENOVIC (2014) (28)	1	Feminino (1)	14 anos	Vacina HPV

COLAFRANCESCO (2013) (29)	3	Feminino (3)	17,3 anos (média)	Vacina HPV
CRUZ-DOMINGUEZ (2013) (30)	1	Feminino (1)	30 anos	Mercurio
KIVITY et al. (2012) (31)	1	Feminino (1)	56	Prótese mamária - silicone
LOYO et al. (2013) (32)	1	Feminino (1)	22 anos	Implante de níquel-titânio
MAIJERS et al. (2013) (33)	80	Feminino 80	47 anos (média)	Prótese mamária - silicone
PINEDA et al (2013) (34)	1	Feminino (1)	53 anos	Prótese mamária - silicone
ALIJOTAS-REIG et al. (2012) (35)	15	masculino (1) feminino (14)	NR	Ácido hialurônico e polialquilimida Polialquilimida, Silicone e polialquilimida, Silicone e ácido hialurônico e Ácido hialurônico
CERPA-CRUZ et al. (2012) (36)	43	Feminino (25) Masculino (18)	14-19,8 anos	Vacina de Influenza, Vacina Hepatite B, Vacina DTP e Outras vacinas
JARA et al (2012) (37)	1	Feminino (1)	25 anos	Prótese mamária - silicone
VERA-LASTRA et al. (2012) (38)	50	NR	44 anos (média)	Óleo Mineral (41) e Outras substâncias (9)

Tabela 2 - Sinais e sintomas, tempo de início dos sintomas, anticorpos e síndromes associadas

Referências	Sinais e Sintomas	Tempo médio de início dos sintomas e a exposição	Autoanticorpos ou anticorpos contra o agente	Síndromes e doenças associadas
LAVAGNINO et al (2023) (4)	Palpitações (2), Cefaleia (1), Mal-estar geral (1), Tremor(1) e Insônia (1)	3 dias	Anti-TSH (1) e NR (1)	Tireoidites (2)
PERRADOTO et al (2023) (5)	Mialgia, miosite ou fraqueza muscular (6) Artralgia e/ou artrite (9) Fadiga crônica, sono não reparador ou distúrbios do sono (9) Manifestações neurológicas (3) Alteração cognitiva, perda de memória (8) Febre, boca seca (2)	NR (13)	Não	Síndrome do intestino Irritável (13) Outras doenças autoimunes (3)
PLAVSIC (2023) (6)	Artralgia, cansaço, fadiga, xerostomia e xerofthalmia	2 anos	ANA, anticorpo anti-centrômero	Síndrome de Sjogren
SIMENOVA (2023) (7)	Mialgia, Fadiga, cefaleia, febre, artralgia	1 ano	NR	vasculite e arterite de Takayasu
CARRILLO (2022) (8)	Mialgia, Artralgia, Rigidez matinal, Fadiga crônica, Dificuldade de concentração(cognitivo), Distúrbio do sono	20 anos	NR	Não fechado critério diagnóstico
PUJOL (2022) (9)	Cervicalgia (7), Tremor (4), Palpitações e arritmias (8), Febre (3), Alteração de comportamento (1), Distúrbios do sono (3), sudorese (1), Hiperreflexia (1), Ansiedade (1), perda de peso (1), Otagia (1), Fadiga (2)	7,36 dias (média dos 11 casos)	Anti-tireoglobulina (6), Anti-TPO (4), Anti-TSH (2), Negativo (3), NR (2)	Tireoidite (11)
RADENSKA-LOPOVOK (2021) (10)	febre, no local vermelhidão e exsudato purulento, mialgia, artralgia,	10 dias	NR	Paniculite
SORRENTINO et al (2020) (11)	Mialgia, Púrpura, Artrite	Horas depois	Não	Vasculite
CARBON (2019) (12)	Artralgia, mialgia, astenia e livedo reticular, cefaleia, xerostomia,	4 anos		Síndrome da fadiga crônica, Fibromialgia
CARBON (2019) (12)	Artralgia, mialgia, astenia e livedo reticular, cefaleia, xerostomia,	4 anos		Síndrome da fadiga crônica, Fibromialgia
TERVAERT (2018) (13)	Artralgia, cansaço, fadiga, xerostomia, xerofthalmia, fenômeno de Raynaud e dificuldade de concentração	4 anos	Positivo: anti-Ro	Linfoma de grandes células anaplásico

TERVAERT (2018) - MESH (14)	Fadiga crônica (39), Mialgia e fraqueza muscular (38), Artralgia (36), Pirexia (32), Comprometimento cognitivo (31) e xerostomia e xerofalmlia (34)	25 pacientes logo após e 15 4 anos depois	15 pacientes sim	Síndrome de fadiga crônica, Fibromialgia e encefalomielite (33) Arterite de grandes células (1) Polimialgia reumática (4) Vasculite (1) Síndrome de Sjogren (2) Síndrome antifosfolípide (1) Artrite reumatoide (1) Polimiosite (1) Tireoidite (5)
ARMENTEROS (2017) (15)	Febre, artralgia, mialgia, adenomegalia, esplenomegalia	8 anos	Negativos	NR
BALBI (2017) (16)	Espessamento da pele (2), Leucomelanodermlia (2), Fenômeno de Raynaud (2), Disfagia (2), Perda de peso (1), Dispneia (1), Anemia (1), Calcinose (1), Microstomia (1)	4,5 anos (média)	Anti-Scl70 (2), ANA (2), Anti-Ro (1), Anti-La (1)	Esclerose Sistêmica (2) e Miopatia inflamatória (1)
PALMIERI (2017) (17)	Cefaleia (12), Febre (3), tontura (6), astenia/fraqueza (9), mialgia (13), Anormalidades vasculares da pele (13), dor abdominal (4), Distúrbios cognição e memória (9), Distúrbio concentração (11), Depressão (3), Distúrbios do sono (8), Candidíase (1), náusea (1), Parestesia (1)	4,25 dias (média)	ANA, anticardiolipina (1)	Fibromialgia (2), Neuropatia (1) e DM1 (1)
PAVLOV-DOLIJANOVIC (2017) (18)	Fadiga (2), Artralgia (2), Rigidez Matinal (1), Pirexia (1), Enrijecimento da pele de mãos, pés e rosto (1), Distúrbio do sono (1) e Fenômeno de raynaud (2)	5 anos (média dos 3 casos)	Positivo (1)	Escleroderma (1) Doença não diferenciada de tecido conjuntivo (1)
BARILARO (2016) (19)	febre, fadiga, náusea, dor abdominal e artralgia	NR	Negativo	Calcificações, Doença renal crônica
CHENG (2016) (20)	Fraqueza, sensibilidade e mialgia, cefaleia, parestesia, artralgia,	2 dias	Não	Miocardite

COLARIS (2016) (21)	Mialgia, Miosite ou fraqueza muscular (54) Artralgia ou/ e artrite (91) Fadiga crônica e distúrbios do sono (98) Manifestações neurológicas (20) Comprometimento cognitivo e perda de memória (78) Pirexia (64) xerostomia e xeroftalmia (73) Outros: Fenômeno de Raynaud (30)	4 anos	Fator reumatoide (4) ANA (5)	37: Escleroderma (2), LES (3), Sjogren (5), Artrite Reumatóide (4), Crohn (1), Sarcoidose (2), Tireoidite (1), Esclerose Múltipla (1), Policondrite recidivante (1), Líquen plano (1), Neuralgia amiotrófica (1) Síndrome antifosfolípide (7)
JARA et al (2016) (22)	febre, nódulos subcutâneos, fenômeno de Raynaud, disfagia,	1 dia após	ANA	Esclerose sistêmica, Síndrome CREST (esclerodermia), anemia hemolítica, LES
AUSTIN (2015) (23)	cefaleia, parestesia, perda sensitiva, artrite, dactilite, mialgia, artralgia, fadiga, xerostomia	2 meses	NR	Psoríase, mielite transversa
DE BACKER (2015) (24)	Tosse, Dispneia, fadiga, artralgia, rigidez matinal, fenômeno de Raynaud	10 anos	NR	NR
NESHER (2015) (25)	Mialgia (2), Fadiga (2), Febre (2), Dispneia (2), Tosse (2), Artralgia (2), Aperto no peito (1), Fenômeno de Raynaud (1), Esclerodactilia (1), Cefaleia (1), Xerostomia (1), Parestesia (1), Desmaios (1), Comprometimento cognitivo (1), Dor abdominal (1), Perda de peso (1)	14, 3 anos (média) e 1 NR	ANA (1) e Anti-centrômero (1)	Fibromialgia (1)
GREEN et al. (2014) (26)	Cefaleia, fadiga, hepatomegalia e esplenomegalia	2 dias	Não	Anemia hemolítica não imune
PSARRAS et al (2014) (27)	Fenômeno de Raynaud	4 meses	Positivo (1)	Escleroderma
TOMLJENOVIC (2014) (28)	febre, fadiga, cefaleia, alteração do paladar, anorexia, distúrbios da marcha, incapacidade de andar, fraqueza, comprometimento cognitivo, artralgia, alteração na visão, distúrbios do sono, distúrbios gastrointestinais	2 meses	ANA, Lúpus anticoagulante e antifosfolípido	Doença de raynaud
COLAFRANCESCO (2013) (29)	Artralgia, distúrbio do sono, cefaleia, alterações na cognição e psicológicas e amenorreia (3)	10 meses e 10 dias (média) - 307, 5 dias (média)	Negativo (2) e Anti-TPO (1)	Insuficiência ovariana primária (3)

CRUZ-DOMINGUEZ (2013) (30)	Febre, perda de peso, máculas, Fadiga, fraqueza, comprometimento da memória e concentração, mialgia, artralgia, cefaleia, distúrbios do sono	1 ano	ANA (1), AMA (1) e p-ANCA (1)	NR
KIVITY et al. (2012) (31)	Mialgia, Miosite e fraqueza muscular	2,5 anos	Anticorpo anti-núcleo	Escleroderma
LOYO et al. (2013) (32)	Febre, fadiga, Adenopatia, esplenomegalia, mialgia, artralgia,	1 ano	Sim (ANA)	LES
MAIJERS et al. (2013) (33)	Mialgia, Miosite ou fraqueza muscular (52) Artralgia ou/e artrite (55) Fadiga crônica ou distúrbio do sono (72) Manifestações neurológicas (59) Comprometimento cognitivo e perda de memória (28) Pirexia ou boca seca (25)	4,5 anos (média)	positivos (16)	11: Síndrome de Sjogren (2) LES (1) Colite ulcerativa (1) Artrite psoriásica (2) Perniciosa (2) Esclerose líquen (2) Esclerodermia (1) Síndrome antifosfolípide (1)
PINEDA et al (2013) (34)	Febre, perda de peso, rash, artralgia, rigidez matinal, mialgia,	5 anos	anticorpo anti-músculo liso, ANA	Miosite e fibrose pulmonar
ALIJOTAS-REIG et al. (2012) (35)	Artralgia e artrite, linfadenopatia, rash, febre, fadiga e angioedema (15) Sicca (1)	15,9 meses	Anticorpo anti-mitocôndria (1) ANA (9) c-ANCA (1) anti-Ro (1)	Síndrome de Sjogren (2) Síndrome Sicca (2) Sarcoidose cutânea (2) Vasculite (2) Esclerodermia (2)
CERPA-CRUZ et al. (2012) (36)	Sonolência (7), Convulsões (6), Cefaleia (4), Neuropatia periférica (4), Mialgia, miosite ou fraqueza muscular (30%), Artralgia e/ou artrite (47%), Manifestações neurológicas (48%), Febre (68%), Boca seca (xerostomia) (9,3%), Hipotonia (4), Paralisia (4), Irritabilidade (10), Erupção cutânea (8), Síndrome Sicca (4), Petéquias (5), Hiperpigmentação (1), Púrpura (1), Artralgia (20), Mialgia (6), Dor abdominal (7%), Diarreia (9%), Febre (68%), Fraqueza muscular (16%), Angioedema (20%)	6 dias	Anticorpo antinuclear (1)	Doenças neurológicas (Guillain-Barre, encefalomielite e doença vascular cerebral) 6. Doenças autoimunes (Diabetes mellitus, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e Doença de Still do adulto) 4 vasculite 2
JARA et al (2012) (37)	Poliartrite, febre, hiperemia conjuntival, odinofagia, úlceras, mialgia	2 a 3 anos	ANA	Síndrome de Lupus like, Doença de Still
VERA-LASTRA et al. (2012) (38)	Dor e eritema local (50), Endurecimento local (49), Poliartralgia (48), Adenopatia (18), Mialgia (15), Úlcera nas pernas ou nádegas (15), Alopecia (13), Artrite (10), Calcificação (7), Fenômeno de Raynaud (6), Úlceras orais (5), Livedo Reticular (5), Nódulos (5), Síndrome de Sicca (3) e Neuropatia sensitiva (2)	4,5 a 4,3 anos	Anticorpo antinúcleo (50) Anti-DNA (5) Fator reumatoide (6) Anticardiolipina (3) Anticentrômero (4) Anti-tireoglobulina (2)	Lúpus eritematoso sistêmico (6) Artrite reumatoide (4) Síndrome de Overlap (3) Esclerose Sistêmica (1) Anemia hemolítica autoimune (2) Hepatite autoimune (1) Tireoidite autoimune (2) Colite ulcerativa (1) Vasculite secundária (2) Fibromialgia secundária (5)

Legenda: NR - não relatado; LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico; ANA- anticorpos antinúcleo.

A amostra total do estudo contabilizou 405 participantes, entre eles 79,5% (322) eram do sexo feminino e 8,1% (33) do sexo masculino e 12,3% não mencionaram sexo. A idade média da amostragem foi de 41,5 anos (14-69 anos). Quanto à etiologia, 52,1% relacionaram a prótese mamária, 20% a vacinas, entre as quais vacinas para o covid-19, influenza, HPV, hepatite B e DTP, a vacina para HPV com 27,6%, COVID-19 com 16,4% e influenza entre 3,7%, os quantificados. Injeções de ácido hialurônico, polialquilimida, vitaminas A, D e E totalizaram 17,3% dos casos. As injeções apenas de óleo mineral foram responsáveis por 10,6% dos casos. O implante de níquel-titânio, o implante de malha, a placa de cromo-níquel e a exposição a mercúrio contabilizaram 1% dos casos. Outras substâncias não especificadas foram responsáveis por 2,2% dos casos.

Os sinais e sintomas mencionados nos estudos mostraram uma maior prevalência de artrite e artralguas com 75,3% (305), fadiga crônica e distúrbios do sono em 67,4% (273), mialgia, miosite ou fraqueza muscular em 49,9% (202), Prejuízo na cognição, atenção, memória e concentração com 42,5% (172), xerostomia, xeroftalmia, síndrome sicca 37,3% (151), pirexia 30,1% (122), manifestações neurológicas, como parestesias, neuropatias e distúrbios da marcha com 28,6% (116), febre em 15,8% (64), manifestações locais como vermelhidão, exsudato purulento, eritema e dor local com 12,6% (51), fenômeno de Raynaud 10,9% (44), linfadenopatia 8,9% (36), livedo reticular e anormalidades vasculares 6,4% (26), Rashes e erupções cutâneas 5,9% (24), ansiedade, depressão, alterações do comportamento e irritabilidade 4,4% (18), palpitações 2,7% (11), dor abdominal 2,2% (9), cervicalgia 1,7% (7), distúrbios gastrointestinais 1,2% (5), Esclerodactilia e espessamento da pele 1% (4) e alterações de pigmentação da pele 0,7% (3).

O tempo médio em anos entre a exposição e o início dos sintomas foi de 3,06 anos (de horas após a 23 anos). A presença de anticorpos foi detectável em 36,3% dos participantes, sendo x não referidos sobre a positividade ou não. As síndromes e doenças mais associadas ao ASIA foram fibromialgia com 10,4% (42), doenças neurológicas como mielite transversa, encefalomielite e esclerose múltipla com 10% (40), síndrome de fadiga crônica com 8,4% (34), tireoidites 5,2% (21), Lúpus eritematoso sistêmico com 3,2% (13), Síndrome do intestino irritável 3,2% (13), Síndrome de Sjogren com 3% (12), Artrite reumatoide 2,2% (9), vasculites 2,2% (9), Síndrome antifosfolípide 2,22% (9), Escleroderma 2% (8), Anemias em geral, entre elas a hemolítica e perniciosa (1%), Esclerose sistêmica 1% (4), Sarcoidose 1% (4), Polimialgia reumática 1% (4), Overlap 0,7% (3) e insuficiência ovariana primária 0,7%

(3). Outras doença autoimunes como miopatia inflamatória, neuropatia, doenças de tecido conjuntivo não especificadas, calcinoses, diabetes mellitus tipo 1, miocardite, doença de Crohn, policondrite, polimiosite, miosite, fibrose pulmonar, hepatite, neuralgia amiotrófica, doença de Raynaud, artrite de grandes células, paniculite, linfoma de grandes células e arterite de takayasu totalizaram 27, 6,7% do total.

O estudo apresenta limitações como a amostragem dos estudos, foram encontrados diversos relatos de caso, abordando 1 a 10 pacientes, uma amostragem comparativa baixa em comparação com uma metanálise ou revisão sistemática, artigos de maior evidência e rigor científico, além da amostra reduzida, os dados relatados, como sintomas e anticorpos nem sempre estavam presentes e quantificados em cada caso, o que dificulta a abordagem ampla dos estudos. Outra limitação existente é a ausência de critérios diagnósticos bem estabelecidos, os termos "doenças neurológicas" ou "prejuízos na cognição" não predizem critérios específicos, podendo ser subjetiva a forma de inclusão dos sinais e sintomas, assim como foram observadas relações causais entre os adjuvantes e os sintomas não tão definidas, com extensos espaços temporais entre a exposição e as manifestações observadas, podendo refletir outras patologias que não a de ASIA como primeira escolha.

No estudo de Lavagnino, o relato de 2 casos, uma das avaliações da pacientes pode apresentar viés pelos sintomas tireoidianos surgirem no período da gravidez e poderem não estar diretamente relacionados com a vacina.

O presente estudo demonstrou que as mulheres foram mais acometidas pela síndrome, 79,5% e a média de idade encontrada foi de 41 anos. As causas mais prevalentes foram as próteses mamárias e as vacinas, entre elas as mais comuns o HPV e COVID-19. Os sintomas mais observados foram a artralgia e artrite, seguidas por fadiga crônica e distúrbios do sono, logo após os prejuízos na cognição, memória, atenção e concentração e xerostomia e xeroftalmia, tal como pirexia, todos critérios definidores da doença. O tempo médio entre a exposição e os sintomas foi de 3,06 anos. Os anticorpos e autoanticorpos estavam presentes em 36% dos casos. As doenças e síndromes mais associadas a ASIA foram primeiramente a fibromialgia, acompanhada de manifestações neurológicas como encefalomielite, mielite transversa e esclerose múltipla, seguida por fadiga crônica, tireoidites e lúpus eritematosos sistêmico.

DISCUSSÃO

A síndrome de ASIA (síndrome de autoimunidade induzida por adjuvantes) é uma doença imunomediada que apresenta como desencadeador, em susceptíveis, os adjuvantes, entre eles as próteses mamárias de silicones, vacinas como para HPV, COVID-19 e influenza, injeções de óleo mineral e outras substâncias, principalmente para fins estéticos, como ácido hialurônico, parafina e outros compostos, tal como implantes de liga metálica e alumínio. A doença tem a tendência de acometer mais mulheres sem uma faixa etária específica, como foi notado no estudo, isto porque possui causas diversas acometendo faixas etárias mais expostas, por exemplo no caso de determinadas vacinas, as quais possuem uma faixa etária mais jovem para aplicação, HP, e que apresentam um período de exposição aos sintomas mais curto assim como sua identificação, diferente do silicone que foi mais observado em mulheres em idade jovem, porém com um período de exposição aos sintomas mais longo, tal como seu diagnóstico (1,3).

Os sinais e sintomas da doença. Os critérios diagnósticos são divididos em maiores e menores, entre os maiores se encontram a exposição ao agente, o aparecimento de um sintoma típico, bem como mialgia, miosite ou fraqueza muscular, artralgia ou artrite, fadiga crônica ou distúrbios do sono, manifestações neurológicas especialmente ligadas a desmielinização, perda de memória ou distúrbio cognitivo, febre e boca seca, a remoção do agente leva a uma melhora do quadro e a biópsia do órgão envolvido compatível. Entre os critérios menores, a presença de autoanticorpo, outras manifestações como síndrome do intestino irritável, associação com HLA específico e desenvolvimento de doença autoimune. A presença de dois critérios maiores ou um maior e dois menores já fecha o diagnóstico. Os parâmetros avaliados por serem amplos podem levar a conclusão clínica equivocada, principalmente pela inespecificidade dos sintomas e a não correlação das manifestações esperadas para cada adjuvante. (39)

O tratamento da síndrome depende da etiologia e do quadro clínico apresentado. Nos casos de indução por silicones, implantes metálicos e placas, a conduta pode ser conservadora, visando a imunossupressão, como também a retirada dos agentes pela remoção cirúrgica. Já para vacinas e injeções a retirada do causador não é facilmente obtida, nessas situações a escolha depende das manifestações e síndromes autoimunes associadas. Dessa forma, pode-se observar que a doença não apresenta uma terapêutica específica, por ter diferentes etiologias e quadros clínicos.

A síndrome de ASIA cursa com outras manifestações autoimunes, como Lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjögren, Vasculites, Tireoidites, Síndrome antifosfolípide, Artrite reumatoide e outras formas de artrite, esclerodermia, esclerose sistêmica, esclerose múltipla e outras. Além dessas apresentações, cursa com insuficiências ovarianas primárias, doença de Addison, diabetes mellitus tipo 1, vasculites, Arterite de Takayasu, entre outras. As manifestações neurológicas mostram relevância na doença, o estudo demonstrou uma alta incidência dessas manifestações, como esclerose múltipla, encefalomielite, Guillain-Barré, narcolepsia e mielite transversa, sendo a segunda apresentação mais comum (3).

CONCLUSÃO

A Síndrome de ASIA carece de estudos abrangentes e de maior robustez científica para estabelecer relações causais precisas com adjuvantes específicos e suas manifestações clínicas associadas. A falta de critérios diagnósticos bem definidos abre espaço para diagnósticos frequentemente imprecisos. Há uma crescente necessidade de pesquisas que possam aprofundar a compreensão das etiologias da síndrome, identificar sinais e sintomas esperados para cada adjuvante, aprimorar os critérios de diagnóstico e explorar síndromes associadas.

REFERÊNCIAS

1. Cohen Tervaert JW, Martinez-Lavin M, Jara LJ, Halpert G, Watad A, Amital H, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. *Autoimmun Rev.* maio de 2023;22(5):103287.
2. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. ‘ASIA’ – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* fevereiro de 2011;36(1):4–8.
3. Seida I, Alrais M, Seida R, Alwani A, Kiyak Z, Elsalti A, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): past, present, and future implications. *Clin Exp Immunol.* 5 de julho de 2023;213(1):87–101.
4. Lavagnino C G, Vivanco A J, Carmona C E, Novik A V. Hipertiroidismo por enfermedad de Graves posterior a vacuna contra SARS-CoV-2: reporte de 2 casos / Graves’ disease hyperthyroidism following SARS-CoV-2 vaccination: a two cases report. *Rev chil endocrinol diabetes.* 2023;16(1):17–9.

5. Peradotto B, Dezoti Micheletti VC, Da Silva Pierotto AA, Oliveira Rodrigues de Carvalho K, Pasquotto Batista ME, Ramos Araújo BL, et al. Síndrome autoimune induzida por adjuvantes (ASIA): sinais e sintomas experienciados por mulheres. *Revista SOBECC*. 29 de maio de 2023;28.
6. Plavsic A, Arandjelovic S, Dimitrijevic M, Kusic N, Tomic Spiric V, Popovic B, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants in a woman with Hashimoto thyroiditis and familial autoimmunity—a case report and literature review. *Front Immunol*. 23 de maio de 2023;14.
7. Simeonova D, Georgiev T, Shivacheva T. Takayasu arteritis associated with autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants: a case-based review. *Rheumatol Int*. 15 de março de 2023;43(5):975–81.
8. Domínguez Carrillo LG, Arellano Aguilar JG. Síndrome autoimune inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA): síndrome de Shoenfeld. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2022;20(1):96–8.
9. Pujol A, Gómez LA, Gallegos C, Nicolau J, Sanchís P, González-Freire M, et al. Thyroid as a target of adjuvant autoimmunity/inflammatory syndrome due to mRNA-based SARS-CoV2 vaccination: from Graves' disease to silent thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 18 de abril de 2022;45(4):875–82.
10. Radenska-Lopovok SG, Kolesnikova AO, Egorova ON, Severinova M V., Musatov ID. Panniculitis as a manifestation of metal-associated autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants: a case-based review. *Rheumatol Int*. 27 de junho de 2021;43(8):1547–53.
11. Sorrentino L, Vergel L, Hamai A, Dubinsky D. Síndrome autoimune inducido por inyección cosmética de ácido hialurónico. *Rev argent reumatolg*. 2020;31(4):40–3.
12. Tamayo Carbón AM, Estévez del Toro MH, Alvarado Salas R, Chong López A. Síndrome autoimune inflamatorio inducido por adyuvante después de la administración de un agente modelante con sintomatología de fibromialgia. *Revista Colombiana de Reumatología*. abril de 2019;26(2):145–7.
13. Cohen Tervaert JW. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): A new flame. *Autoimmun Rev*. dezembro de 2018;17(12):1259–64.
14. Cohen Tervaert JW. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) in patients after a polypropylene mesh implantation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. agosto de 2018;32(4):511–20.
15. Armenteros C, Odzak A, Arcondo F, Soler M, Sinigier T, Zylberman M. Síndrome ASIA: prótesis mamarias y enfermedad de Still. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(5):424–6.

16. Balbi GGM, Montes RA, Vilela VS, Andrade MAB, Nóbrega MM, Azulay-Abulafia L, et al. Rapidly progressive diffuse systemic sclerosis after local vitamins A, D and E complex injections: literature review and report of two cases. *Immunol Res.* 11 de fevereiro de 2017;65(1):285–92.
17. Palmieri B, Poddighe D, Vadalà M, Laurino C, Carnovale C, Clementi E. Severe somatoform and dysautonomic syndromes after HPV vaccination: case series and review of literature. *Immunol Res.* 9 de fevereiro de 2017;65(1):106–16.
18. 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.* 2 de agosto de 2017;37(8):1405–11.
19. Barilaro G, Spaziani Testa C, Cacciani A, Donato G, Dimko M, Mariotti A. ASIA syndrome, calcinosis cutis and chronic kidney disease following silicone injections. A case-based review. *Immunol Res.* 24 de dezembro de 2016;64(5–6):1142–9.
20. Cheng MP, Kozoriz MG, Ahmadi AA, Kelsall J, Paquette K, Onrot JM. Post-vaccination myositis and myocarditis in a previously healthy male. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 11 de dezembro de 2016;12(1):6.
21. Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res.* 13 de fevereiro de 2017;65(1):120–8.
22. Jara LJ, García-Collinot G, Medina G, Cruz-Dominguez M del P, Vera-Lastra O, Carranza-Muleiro RA, et al. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld’s syndrome). *Immunol Res.* 13 de fevereiro de 2017;65(1):8–16.
23. Austin A, Tincani A, Kivity S, Arango MT, Shoenfeld Y. Transverse Myelitis Activation Post-H1N1 Immunization: A Case of Adjuvant Induction? *Isr Med Assoc J.* 2015;17(2):120–2.
24. De Backer H, Darquennes K, Doods C, Yserbyt J, Coolen J, Verschakelen J, et al. The inner and outer of our thorax: silicone breast implants and pulmonary alveolar proteinosis. *Acta Clin Belg.* 3 de setembro de 2015;70(5):384–6.
25. Neshar G, Soriano A, Shlomai G, Iadgarov Y, Shulimzon TR, Borella E, et al. Severe ASIA syndrome associated with lymph node, thoracic, and pulmonary silicone infiltration following breast implant rupture: experience with four cases. *Lupus.* 23 de abril de 2015;24(4–5):463–8.
26. Green H, Eliakim-Raz N, Zimra Y, Gafter-Gvili A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosed after influenza vaccine: coincidence or consequence? *Isr Med Assoc J.* 2014;16(2):122–4.
27. Psarras A, Gkougkourelas I, Tselios K, Sarantopoulos A, Boura P. Systemic Sclerosis and Silicone Breast Implant: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Rheumatol.* 2014;2014:1–3.

28. Tomljenovic L, Colafrancesco S, Perricone C, Shoenfeld Y. Postural Orthostatic Tachycardia With Chronic Fatigue After HPV Vaccination as Part of the “Autoimmune/Auto-inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants”. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 1º de janeiro de 2014;2(1):232470961452781.
29. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human Papilloma Virus Vaccine and Primary Ovarian Failure: Another Facet of the Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *American Journal of Reproductive Immunology*. 31 de outubro de 2013;70(4):309–16.
30. Cruz-Domínguez MP, Vera-Lastra O, Deras-Quiñones A, Jandete-Rivera F, Grajeda-Lopez P, Montes-Cortes DH, et al. Mercury tissue deposits: a new adjuvant in autoimmune/inflammatory syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2013;15(11):716–9.
31. Kivity S, Katz M, Langevitz P, Eshed I, Olchovski D, Barzilai A. Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA) in the Middle East: morphea following silicone implantation. *Lupus*. 10 de fevereiro de 2012;21(2):136–9.
32. Loyo E, Jara LJ, López PD, Puig AC. Autoimmunity in connection with a metal implant: a case of autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants. *Autoimmunity Highlights*. 15 de abril de 2013;4(1):33–8.
33. Maijers MC, Blok CJM, Niessen FB, Van der Veldt AAM, Ritt MJPF, Winter HAH, et al. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. *Neth J Med*. 2013;71(10):534–40.
34. Pineda JC, Díaz J, Aqualimpia A, García JF. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants causing myositis and pulmonary fibrosis. *Isr Med Assoc J*. 2013;15(11):720–1.
35. Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V, Llurba E, Vilardell-Tarrés M. Autoimmune/inflammatory syndrome (ASIA) induced by biomaterials injection other than silicone medical grade. *Lupus*. 5 de outubro de 2012;21(12):1326–34.
36. Cerpa-Cruz S, Paredes-Casillas P, Landeros Navarro E, Bernard-Medina AG, Martínez-Bonilla G, Gutiérrez-Ureña S. Adverse events following immunization with vaccines containing adjuvants. *Immunol Res*. 11 de julho de 2013;56(2–3):299–303.
37. Jara L, Medina G, Gómez-Bañuelos E, Saavedra M, Vera-Lastra O. Still’s disease, lupus-like syndrome, and silicone breast implants. A case of ‘ASIA’ (Shoenfeld’s syndrome). *Lupus*. 10 de fevereiro de 2012;21(2):140–5.
38. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez M del P, Ramirez P, Gayosso-Rivera J, Anduaga-Dominguez H, et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld’s syndrome). *Lupus*. 10 de fevereiro de 2012;21(2):128–35.
39. Esposito S, Prada E, Mastrolia MV, Tarantino G, Codecà C, Rigante D. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): clues and pitfalls in the pediatric background. *Immunol Res*. 14 de dezembro de 2014;60(2–3):366–75.