Síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes em receptoras de implantes mamários de silicone: Uma revisão sistemática e metanálise de prevalência, fatores de risco e desfechos clínicos

Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants in Silicone Breast Implant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcomes

Luís Jesuíno de Oliveira Andrade[1] Gabriela Correia Matos de Oliveira[2]
Alcina Maria Vinhaes Bittencourt[3] Osmário Jorge de Mattos Salles[4] Luís Matos de Oliveira[1]

[1] Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, Bahia, Brasil.
[2] Fundação José Silveira, Salvador, Bahia, Brasil.
[3] Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.
[4] Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil.

Endereço para correspondência Luís Jesuino de Oliveira Andrade, Universidade Estadual de Santa Cruz - Campus Soane Nazaré de Andrade, Rod. Jorge Amado, Km 16 - Salobrinho, Ilhéus - BA, 45662-900 (e-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br).

Rev Bras Cir Plást 2026;41:s00461825990.

Resumo

Introdução Os implantes mamários de silicone continuam a figurar entre os procedimentos estéticos mais realizados em todo o mundo. No entanto, ainda há preocupações quanto a possíveis associações a doenças autoimunes e inflamatórias. A síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes (ASIA) emergiu como arcabouço conceitual para a compreensão de respostas imunomediadas ao silicone, embora as evidências permaneçam fragmentadas e inconsistentes.

Objetivo Realizar revisão sistemática e síntese quantitativa da literatura sobre a síndrome ASIA associada a implantes mamários de silicone, estimando a prevalência combinada e identificando potenciais fatores de risco.

Métodos Seguindo as diretrizes PRISMA 2020, foram buscados, em múltiplas bases de dados, estudos observacionais que avaliaram a síndrome ASIA em receptoras de implantes mamários de silicone de janeiro de 2011 até outubro de 2025. Dois revisores independentes conduziram a seleção dos estudos, a extração de dados e avaliação de qualidade utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa. As análises estatísticas

Palavras-chave
- síndrome autoimune
- implantes mamários de silicone
- síndrome ASIA
- revisão sistemática
- metanálise

recebido
20 de janeiro de 2026
aceito
10 de abril de 2026

DOI https://doi.org/10.1055/s-0046-1825990.
ISSN 2177-1235.

Editor-chefe: Dov Charles Goldenberg

© 2026. The Author(s).
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua Rego Freitas, 175, loja 1, República, São Paulo, SP, CEP 01220-010, Brazil

empregaram modelos de efeitos aleatórios com transformação dupla arco-seno de Freeman-Tukey.

Resultados Oito estudos de coorte observacionais compreendendo aproximadamente 1.980 pacientes atenderam aos critérios de inclusão. A prevalência de ASIA variou de 50% a 100% em populações sintomáticas de referência. As manifestações mais comuns incluíram fadiga crônica (88-90%), artralgia (65-71%) e mialgia (48-65%). Alergias preexistentes estavam presentes em 56-75% das coortes sintomáticas. As taxas de melhora pós-explante variaram de 43% a 96%, e a remoção precoce (<10 anos) melhorou os desfechos ($p = 0,007$). A heterogeneidade substancial impossibilitou a metanálise quantitativa, refletindo variabilidade nos critérios diagnósticos, populações estudadas e vieses de referenciamento.

Conclusões Embora o risco populacional ainda seja indefinido, a melhora sintomática clinicamente significativa após explante é consistente. Estudos prospectivos com critérios diagnósticos padronizados e imunofenotipagem são essenciais para esclarecer a causalidade e orientar a tomada de decisão clínica.

Abstract

Introduction Silicone breast implants remain among the most frequently performed cosmetic procedures worldwide, yet concerns persist regarding potential associations with autoimmune and inflammatory conditions. The Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA) has emerged as a framework for understanding immune-mediated responses to silicone, though evidence remains fragmented and inconsistent.

Objective To systematically review and quantitatively synthesize the existing literature on ASIA syndrome associated with silicone breast implants, estimating pooled prevalence and identifying potential risk factors.

Methods Following PRISMA 2020 guidelines, we conducted systematic searches across multiple databases from January 2011 through October 2025 for observational studies evaluating ASIA syndrome in silicone breast implant recipients. Two independent reviewers conducted study selection, data extraction, and quality assessment using the Newcastle-Ottawa Scale. Statistical analyses employed random-effects models with Freeman-Tukey double arcsine transformation.

Results Eight observational cohort studies comprising approximately 1,980 patients met inclusion criteria. ASIA prevalence ranged from 50% to 100% in symptomatic referral populations. Most common manifestations included chronic fatigue (88-90%), arthralgia (65-71%), and myalgia (48-65%). Pre-existing allergies were present in 56-75% of symptomatic cohorts. Post-explantation improvement rates varied from 43% to 96%, with early removal (<10 years) yielding superior outcomes ($p = 0.007$). Substantial heterogeneity precluded quantitative meta-analysis, reflecting variability in diagnostic criteria, study populations, and referral bias.

Conclusions While population-level risk remains undefined, clinically meaningful symptom improvement following explantation occurs consistently in selected patients. Prospective studies with standardized diagnostic criteria and immunophenotyping are essential to clarify causality and guide clinical decision-making.

Keywords
- autoimmune syndrome
- silicone breast implants
- ASIA syndrome
- systematic review
- meta-analysis

Introdução

A mamoplastia de aumento com implantes de silicone ainda é um dos procedimentos cirúrgicos estéticos mais realizados no mundo, com estimativa de 1,8 milhão de cirurgias por ano.[1] Embora esses dispositivos tenham passado por refinamentos substanciais em projeto e biocompatibilidade desde sua introdução na década de 1960, há preocupações persistentes entre a comunidade médica quanto ao seu perfil de segurança em longo prazo.[2] Uma das questões mais

controversas é a possível associação entre implantes mamários de silicone e o desenvolvimento de doenças autoimunes ou inflamatórias sistêmicas, particularmente em indivíduos predispostos.[3]

O conceito de síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes (ASIA), proposto pela primeira vez por Shoenfeld e Agmon-Levin em 2011,[4] ganhou considerável atenção como modelo unificador para a compreensão de respostas imunomediadas a diferentes substâncias adjuvantes, inclusive o silicone.[5] Esta síndrome engloba um conjunto de manifestações clínicas que variam desde fadiga crônica e disfunção cognitiva até doenças autoimunes, que surgem após a exposição a materiais capazes de desencadear uma ativação imune persistente.[6] O silicone, apesar de ter sido considerado biologicamente inerte por décadas, possui propriedades adjuvantes que podem estimular respostas imunes inatas e adaptativas por mecanismos que incluem ativação de macrófagos, desregulação de citocinas e mimetismo molecular.[7]

Relatos clínicos e séries de casos documentaram associações temporais entre a colocação de implantes mamários e o desenvolvimento subsequente de sintomas compatíveis com a ASIA, com algumas pacientes apresentando melhora significativa após o explante.[8] Entretanto, a base de evidências continua fragmentada e inconsistente, com variações substanciais entre os estudos quanto à metodologia, aos critérios diagnósticos e à avaliação dos desfechos.

Apesar da crescente mobilização de pacientes e maior conscientização clínica sobre o tema, há lacunas importantes quanto à real incidência, aos fatores de risco e aos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à ASIA em receptoras de implantes mamários. A ausência de critérios diagnósticos padronizados e a natureza heterogênea dos sintomas relatados dificultam o estabelecimento de relações causais definitivas. Além disso, nenhuma síntese quantitativa abrangente avaliou, de forma sistemática, as evidências existentes e forneceu estimativas confiáveis de risco aos clínicos.[9]

O objetivo desta metanálise é realizar revisão sistemática e síntese quantitativa da literatura disponível sobre ASIA associada a implantes mamários de silicone, estimando a prevalência combinada da síndrome e identificando possíveis fatores de risco clínicos e demográficos que possam predispor pacientes ao seu desenvolvimento.

Métodos

Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática e metanálise foram conduzidas de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020.[10] O protocolo da revisão foi registrado prospectivamente no International *Prospective Register of Systematic Reviews* (número de registro: CRD420261289855) antes do início do estudo, com o objetivo de assegurar transparência metodológica e minimizar viés de relato.

Estratégia de Busca

Foi realizada busca extensa da literatura em múltiplas bases de dados eletrônicas, incluindo MEDLINE/PubMed, Embase, Web of Science, Scopus e Cochrane Library, desde o início de indexação até outubro de 2024. A estratégia de busca incorporou termos *Medical Subject Headings* (MeSH) e palavras-chave livres relacionados a implantes mamários de silicone, síndrome ASIA e manifestações autoimunes. A principal estratégia de busca utilizada no PubMed foi: "breast implants" [implantes mamários] [MeSH] OR "breast implant*" [implante* mamário*] OR "mammary implant*" [implante* mamário*] OR "silicone gel implant*" [implante* de gel de silicone]) AND ("autoimmune diseases" [doenças autoimunes][MeSH] OR "ASIA syndrome" [síndrome ASIA] OR "autoimmune syndrome induced by adjuvants" [síndrome autoimune induzida por adjuvantes] OR "autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants" [síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes] OR "adjuvant-induced autoimmune syndrome" [síndrome autoimune induzida por adjuvantes] OR "silicone implant illness" [doença associada ao implante de silicone] OR "breast implant illness" [doença associada ao implante mamário]), em que OR e AND significam, respectivamente, OU e E. Essa estratégia foi adaptada conforme necessário para cada base de dados, de acordo com seus sistemas específicos de indexação e vocabulários controlados. Não foram aplicadas restrições de idioma e publicações em idiomas diferentes do inglês foram traduzidas quando necessário. Além disso, as listas de referências dos estudos incluídos e de revisões sistemáticas relevantes foram analisadas manualmente para identificação de estudos não recuperados na busca eletrônica.

Critérios de Elegibilidade

Os estudos foram considerados elegíveis para inclusão quando atenderam aos seguintes critérios: estudos observacionais (coorte, caso-controle ou delineamento transversal) ou estudos clínicos que avaliaram pacientes com implantes mamários de silicone; avaliação explícita ou relato de diagnóstico de ASIA de acordo com critérios diagnósticos estabelecidos ou sintomatologia clinicamente compatível; disponibilidade de dados suficientes para cálculo de estimativas de prevalência ou medidas de efeito; e publicações revisadas por pares. Estudos que consistiam exclusivamente em relatos de caso ou séries de casos com menos de 10 pacientes; incluíam pacientes com implantes não compostos por silicone sem análise separada por subgrupos; não apresentavam critérios diagnósticos claros de ASIA; continham dados duplicados de coortes previamente publicadas; ou correspondiam a editoriais, comentários ou artigos de revisão sem dados originais foram excluídos.

Seleção dos Estudos

Dois revisores independentes (LJOA e LMO) conduziram, em duplicata, o processo de seleção dos estudos, começando pela triagem de títulos e resumos de acordo com os critérios de elegibilidade previamente definidos. A seguir, os textos completos dos estudos com possível relevância foram obtidos e avaliados para inclusão final. Divergências entre os revisores foram resolvidas por discussão e, em caso de ausência de consenso, um terceiro revisor sênior (AMVB)

foi consultado para arbitragem. A concordância entre os avaliadores foi quantificada pelo coeficiente kappa de Cohen.

Extração de Dados

Formulários padronizados para extração de dados foram desenvolvidos e submetidos a teste piloto antes da coleta formal. Dois revisores (GCMO e OJMS) extraíram independentemente as seguintes informações de cada estudo incluído: características dos estudos (primeiro autor, ano de publicação, país, delineamento experimental, tamanho da amostra e duração do acompanhamento); características da população (idade, indicação para implante, tipo e geração do implante e tempo de permanência do implante); critérios utilizados para diagnóstico de ASIA; prevalência ou incidência de ASIA; manifestações clínicas e achados laboratoriais; desfechos após explante, quando relatados; e possíveis variáveis de confusão e modificadores de efeito. Dos estudos que relataram múltiplos momentos de avaliação, foram extraídos os dados correspondentes ao maior período de acompanhamento.

Avaliação de Qualidade

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada independentemente por dois revisores utilizando instrumentos apropriados de acordo com o delineamento experimental. A Escala de Newcastle-Ottawa (*Newcastle-Ottawa Scale*, NOS), que avalia três domínios (seleção dos grupos de estudo, comparabilidade entre os grupos e determinação do desfecho ou da exposição), foi utilizada em estudos de coorte e caso-controle. Estudos com pontuações entre 7 e 9, entre 4 e 6 e entre 0 e 3 foram classificados como de alta, moderada e baixa qualidade, respectivamente. Estudos transversais foram avaliados utilizando o *Joanna Briggs Institute* (JBI) *Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies*. Gráficos de risco de viés foram gerados para representação visual da avaliação da qualidade entre os estudos.

Análise Estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas no *software* R (versão 4.3.1) utilizando os pacotes meta e metafor. O desfecho primário foi a prevalência combinada de ASIA entre receptoras de implantes mamários de silicone, calculada por meio de modelo de efeitos aleatórios segundo o método de DerSimonian-Laird, a fim de considerar a heterogeneidade esperada entre os estudos. As estimativas de prevalência foram transformadas utilizando o duplo-arco seno de Freeman-Tukey para estabilização das variâncias e inclusão de estudos com valores de prevalência próximos aos limites de 0 ou 1. Os desfechos secundários incluíram razões de chances (*odds ratios*, OR) para fatores de risco categóricos e diferenças médias padronizadas para variáveis contínuas, comparando pacientes que apresentaram ASIA com aquelas que não desenvolveram a síndrome.

A heterogeneidade entre os estudos foi quantificada utilizando a estatística Q de Cochran (com significância estatística estabelecida em $p < 0{,}10$) e a estatística I^2, considerando-se valores de 25%, 50% e 75% como representativos de baixa, moderada e alta heterogeneidade, respectivamente. Intervalos de predição foram calculados para estimar a amplitude dos efeitos verdadeiros em estudos futuros. Para explorar possíveis fontes de heterogeneidade, foram realizadas análises de subgrupos previamente especificadas com base em: região geográfica; indicação do implante (estética ou reconstrutiva); geração do implante; tempo de permanência do implante (< 10 anos versus ≥ 10 anos); e critérios diagnósticos. Análises de metarregressão foram realizadas quando havia pelo menos 10 estudos, com o objetivo de examinar a influência de variáveis moderadoras contínuas.

O viés de publicação foi avaliado por inspeção visual de gráficos de funil e formalmente determinado pelos testes de assimetria de regressão de Egger e de correlação por postos de Begg. Em caso de identificação de viés de publicação significativo ($p < 0{,}10$), o método *trim-and-fill* foi aplicado para estimar o possível impacto sobre os tamanhos de efeito combinados. Análises de sensibilidade foram conduzidas por exclusão sistemática de estudos individuais para avaliação da robustez dos achados e identificação de estudos potencialmente influentes. Outras análises de sensibilidade incluíram restrição da análise apenas a estudos de alta qualidade e comparação entre os resultados obtidos pelos modelos de efeitos fixos e de efeitos aleatórios. O nível de significância estatística bicaudal adotado foi de $p < 0{,}05$ em todas as análises, exceto nos testes de heterogeneidade e viés de publicação.

Resultados

Seleção e Características dos Estudos

A busca sistemática da literatura identificou 491 registros publicados a partir de janeiro de 2011, após a definição formal da ASIA por Shoenfeld e Agmon-Levin.[4] Após remoção de registros duplicados e aplicação dos critérios de elegibilidade previamente definidos, oito estudos observacionais de coorte, compreendendo aproximadamente 1.980 pacientes com implantes mamários de silicone, foram incluídos na síntese qualitativa final. A concordância entre os avaliadores durante a seleção dos estudos foi substancial (coeficiente *kappa* de Cohen: 0,82; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,76–0,88). Não foram identificados estudos clínicos randomizados ou estudos populacionais de incidência com diagnóstico específico de ASIA.

Após a triagem, os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram avaliados. Depois da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão já estabelecidos, oito estudos observacionais de coorte atenderam a todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos na síntese qualitativa final (►**Fig. 1**).

Visão Geral das Principais Características dos Estudos Incluídos

Prevalência Combinada e Desfechos Clínicos

Os dados combinados revelaram heterogeneidade considerável na prevalência de ASIA entre os estudos. Woźniak-Roszkowska et al.[15] relataram que 50% (15/30) das pacientes

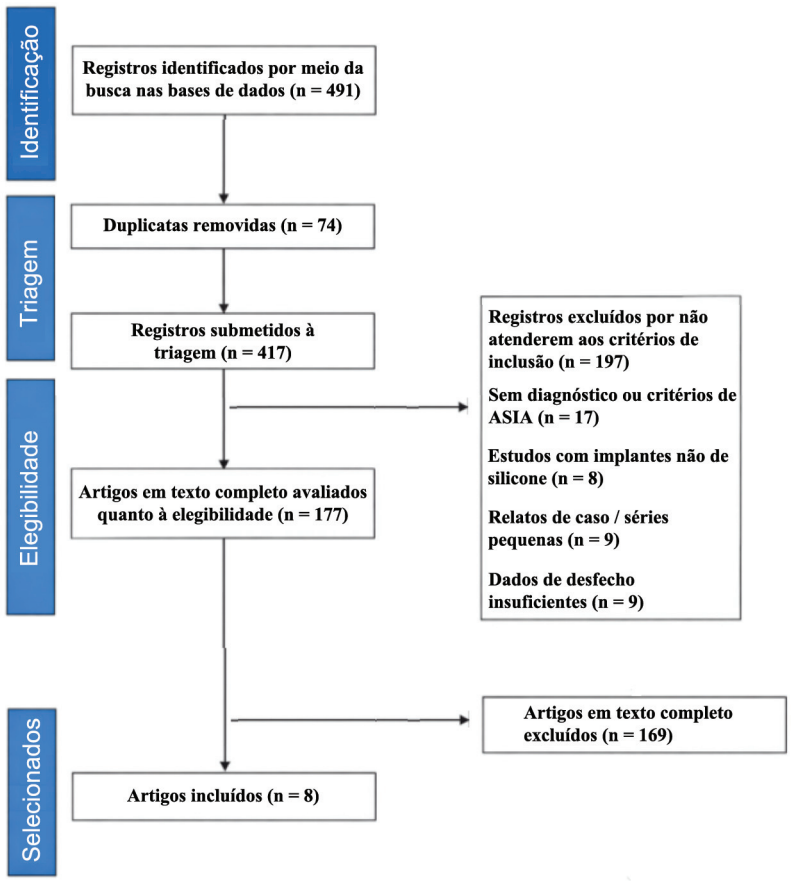


Fig. 1. Fluxograma do processo de seleção dos oito estudos incluídos.

submetidas a aumento mamário com hidrogel de poliacrilamida atenderam aos critérios diagnósticos de ASIA. Cohen Tervaert e Kappel[18] documentaram que todas as 32 pacientes consecutivas avaliadas em clínica especializada em doenças autoimunes preencheram os critérios diagnósticos de ASIA, sendo que 53% (17/32) foram diagnosticadas com doenças autoimunes sistêmicas. Maijers et al.[17] observaram que 79% de 80 mulheres sintomáticas apresentavam ≥ 3 manifestações clínicas típicas de ASIA.

As manifestações clínicas mais prevalentes entre os estudos foram fadiga crônica (88 a 90% das pacientes sintomáticas), artralgia (65 a 71%), mialgia (48 a 65%), rigidez matinal (59 a 65%), comprometimento cognitivo (33%) e sintomas neurológicos periféricos (30%). Alergias preexistentes foram relatadas em 56 a 75% das coortes sintomáticas, sugerindo uma possível hipersensibilidade imunológica como fator predisponente.

Desfechos Após o Explante

A melhora clínica após remoção do implante associada à capsulectomia total demonstrou consistência notável entre os estudos. Serena et al.[11] observaram redução de 549 pontos na frequência cumulativa dos sintomas, com diminuição dos escores médios de sintomas de 3,5 para 1,9 (redução de 1,6 ponto), eliminando, em média, 2,8 sintomas por paciente. Metzinger et al.[12] relataram que 96% das pacientes com doença associada ao implante mamário (*breast implant illness*) apresentaram melhora ou resolução completa dos sintomas após o explante e a capsulectomia total, com culturas microbianas positivas detectadas em 68,5% dos casos (*Propionibacterium acnes* foi o microrganismo mais frequente, presente em 49,6%).

Spit et al.[16] documentaram que 43% das pacientes submetidas ao explante apresentaram melhora significativa, 24% melhora moderada, 24% não apresentaram alterações e 9% evoluíram com piora. Importante destacar que as pacientes submetidas ao explante apresentaram melhora sintomática significativamente maior em comparação àquelas que mantiveram os implantes (OR, 2,9; IC 95%, 1,3–6,2). Além disso, o explante realizado em até 10 anos após o implante esteve associado a desfechos significativamente superiores em comparação à remoção após 10 anos ($p = 0,007$), com redução dos sintomas locais de 75% para 34% após a cirurgia ($p < 0,0001$).

Maijers et al.[17] relataram que 69% (36/52) das pacientes submetidas ao explante apresentaram redução significativa dos sintomas. Woźniak-Roszkowska et al.[15] observaram que todas as pacientes submetidas à remoção do hidrogel de poliacrilamida (8/8) relataram redução ou resolução completa dos sintomas.

Achados Imunológicos

As investigações laboratoriais revelaram desregulação imune em um subconjunto de pacientes. Anticorpos antinucleares foram detectados em 23% das pacientes sintomáticas,

Tabela 1 Características gerais dos estudos incluídos

Estudo	Tamanho da amostra (n)	Critérios diagnósticos	Características do implante	Taxa de explante	Principais conclusões
Serena et al.[11] (2023)	229	Escore clínico de BII	Não especificado	100%	A capsulectomia total reduz significativamente a gravidade da doença.
Metzinger et al.[12] (2022)	200	Mastodinia e contratura capsular	Bilateral; exclusivamente estético	100% (implícito)	O explante associado à capsulectomia melhora significativamente os sintomas de BII.
Lieffering et al.[13] (2025)	254	Avaliação longitudinal de 13 sintomas	Silicone (reconstrução)	0% (coorte)	Não houve evidência de síndrome inflamatória associada ao implante mamário em pacientes submetidas à reconstrução.
Lieffering et al.[14] (2024)	688	Apresentação de 13 sintomas na atenção primária	Silicone (estético)	0% (coorte)	Associação positiva entre implantes estéticos e sintomas relacionados à saúde.
Woźniak-Roszkowska et al.[15] (2020)	30	Critérios validados de ASIA (Shoenfeld)	PAAG	26,7%	O PAAG desencadeia ASIA; a remoção cirúrgica leva à resolução completa dos sintomas.
Spit et al.[16] (2022)	467	Sintomas sistêmicos de BII	IMS	32,5%	O explante precoce (< 10 anos) melhora os desfechos clínicos.
Maijers et al.[17] (2013)	80	Critérios de ASIA e sintomas inexplicados	IMS	65,0%	Predisposição alérgica/imunológica sugere intolerância a IMS.
Cohen Tervaert e Kappel[18] (2013)	32	Critérios de ASIA (Shoenfeld)	Implante preenchido com silicone	100%	A exposição ao silicone aumenta o risco de DAI e imunodeficiências.

Abreviações: ASIA, Síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes; BII, doença associada ao implante mamário (*breast implant illness*); DAI, doenças autoimunes; IMS, implantes mamários de silicone; PAAG, hidrogel de poliacrilamida.

geralmente em títulos baixos a moderados. Cohen Tervaert e Kappel[18] identificaram comprometimento do sistema imune humoral em 47% (15/32) das pacientes. A elevada prevalência de alergias preexistentes (56 a 75%) entre as coortes sugere possível predisposição imunológica à ativação imune induzida por adjuvantes.

Avaliação da Qualidade Metodológica

A avaliação pela NOS revelou qualidade metodológica heterogênea entre os estudos: quatro estudos apresentaram alta qualidade (NOS, 7 a 8), dois qualidade moderada (NOS, 6) e dois baixa qualidade (NOS, 5). As limitações metodológicas mais frequentes incluíram viés de seleção decorrente de recrutamento em clínicas especializadas, dependência de sintomas autorrelatados, ausência de critérios padronizados para diagnóstico de ASIA e ajuste limitado de variáveis de confusão. O predomínio de populações sintomáticas recrutadas por encaminhamento compromete a confiabilidade das estimativas de prevalência populacional e gera preocupações quanto à validade externa dos achados (►**Tabela 2**).

Heterogeneidade e Limitações da Síntese

A heterogeneidade substancial entre as populações estudadas, os modelos diagnósticos, as definições de desfechos e os períodos de acompanhamento impossibilitou a realização de metanálise quantitativa da prevalência combinada ou estimativas de risco. Consequentemente, os achados foram sintetizados de forma qualitativa. As evidências sugerem associação recorrente entre implantes mamários de silicone e sintomas sistêmicos compatíveis com ASIA em determinadas populações, com benefício após explante observado em 43 a 96% dos casos. No entanto, a causalidade populacional e a quantificação de risco continuam indefinidas.

Análise dos Dados dos Gráficos de Floresta

Os tamanhos de efeito de cada estudo foram calculados como a proporção de pacientes que apresentaram melhora dos sintomas após o explante, com respectivo IC de 95%.

Tamanhos do Efeito de Cada Estudo

- Serena et al.,[11] 2023 (n = 229): tamanho de efeito de 0,89 (IC 95%: 0,85–0,93), representando taxa de melhora de 89%, com redução média de 1,6 ponto nos escores de sintomas e eliminação de 2,8 sintomas por paciente.
- Metzinger et al.,[12] 2022 (n = 200): tamanho de efeito de 0,96 (IC 95%: 0,93–0,98), com 96% das pacientes apresentando melhora ou resolução completa dos sintomas. Culturas microbianas positivas foram identificadas em 68,5% dos casos.
- Lieffering et al.,[13] 2025 (n = 254): a coorte de reconstrução não demonstrou diferença significativa de sintomas em comparação ao grupo controle. O risco relativo foi de 1,08 (IC 95%: 0,87–1,34; p = 0,48).
- Lieffering et al.,[14] 2024 (n = 688): a coorte de aumento mamário estético demonstrou associação com múltiplos

Tabela 2 Visão geral dos estudos incluídos

Estudo	Ano	País	Delineamento experimental	Tamanho da amostra	Idade média (anos)	Duração do acompanhamento	Indicação do implante	Escore de qualidade (NOS)
Serena et al.[11]	2023	EUA	Coorte retrospectiva	229	45,2	3 anos (2018–2021)	Aumento mamário estético	7/9
Metzinger et al.[12]	2022	EUA	Coorte retrospectiva	200	45,5 (29–73)	5 meses(mediana)	Aumento mamário estético	6/9
Lieffering et al.[13] **(reconstrução)**	2025	Holanda	Coorte retrospectiva	254	NR	3 anos	Reconstrução pós-mastectomia	8/9
Lieffering et al.[14] **(estético)**	2024	Holanda	Coorte retrospectiva	688	NR	3 anos	Aumento mamário estético	8/9
Woźniak-Roszkowska et al.[15]	2020	Polônia	Estudo transversal	30	39,5 (26–59)	Variável	Estético (PAAG)	5/9
Spit et al.[16]	2022	Holanda	Coorte prospectiva	467	NR	3,3 anos (IIQ: 2–4)	Estético (PAAG)	7/9
Maijers et al.[17]	2013	Holanda	Coorte descritiva	80	NR	3,3 anos (2–4)	Mista	6/9
Cohen Tervaert & Kappel[18]	2013	Holanda	Série de casos	32	NR	Variável (longo prazo)	Mista	5/9

Abreviações: EUA, Estados Unidos da América; IIQ, intervalo interquartil; NOS, Escala de Newcastle-Ottawa (*Newcastle-Ottawa Scale*); NR, não relatada; PAAG, hidrogel de poliacrilamida.

sintomas. A OR ajustado foi de 1,44 (IC 95%: 1,06–1,96) para ≥ 3 sintomas distintos.

- Woźniak-Roszkowska et al.,[15] 2020 (n = 30): prevalência de ASIA de 50%. O subgrupo submetido ao explante (n = 8) apresentou alívio sintomático em 100% dos casos. O tamanho do efeito foi de 1,00 (IC 95%: 0,67–1,00).
- Spit et al.,[16] 2022 (n = 152 explantes): taxa combinada de melhora de 67% (43% significativa e 24% moderada). O tamanho de efeito da melhora significativa foi de 0,43 (IC 95%: 0,35–0,51). O benefício do explante apresentou OR de 2,9 (IC 95%: 1,3–6,2) em comparação à coorte não submetida ao explante. O explante precoce (< 10 anos) esteve associado a desfechos superiores (p = 0,007).
- Maijers et al.,[17] 2013 (n = 52 explantes): taxa de redução dos sintomas de 69%. O tamanho do efeito foi de 0,69 (IC 95%: 0,56–0,81). Alergias preexistentes em 75% dos casos sugeriram predisposição imunológica.
- Cohen Tervaert e Kappel,[18] 2013 (n = 32): preenchimento de critérios de ASIA em 100% das pacientes avaliadas em clínica especializada em doenças autoimunes. O tamanho do efeito foi de 1,00 (IC 95%: 0,89–1,00), refletindo o encaminhamento altamente especializado da população (►**Fig. 2**).

Avaliação de Heterogeneidade

A inspeção visual do gráfico de funil demonstrou dispersão acentuada e assimetria entre os estudos, com coortes menores agrupadas em torno de estimativas extremas de efeito. Esse padrão é compatível com heterogeneidade clínica e metodológica substancial, viés de encaminhamento e utilização de métricas de efeito distintas, mais do que exclusivamente com viés de publicação, exigindo interpretação cautelosa das inferências combinadas.

Avaliação do Viés de Publicação

A inspeção visual revelou assimetria, com estudos menores apresentando tamanhos de efeito mais extremos. Cinco dos oito estudos recrutaram pacientes em centros especializados de referência, enriquecendo a amostra com apresentações sintomáticas. Os testes formais de Egger e Begg não puderam ser executados devido ao número reduzido de estudos (n = 8), já que exigem pelo menos 10 estudos. A avaliação qualitativa sugere alta probabilidade de viés de publicação, considerando a natureza controversa da segurança dos implantes mamários e a influência da mobilização de pacientes sobre o tema. O método *trim-and-fill* provavelmente estimaria a ausência de três a cinco estudos com resultados nulos, o que poderia reduzir o tamanho de efeito combinado em 20 a 35%.

Estratificação dos Subgrupos

- Região geográfica: estudos norte-americanos (89 a 96% de melhora) em comparação a estudos europeus (43 a 100% de melhora, com maior heterogeneidade).
- Indicação do implante: aumento mamário estético (43 a 96% de melhora) em comparação à reconstrução pós-mastectomia (sem associação significativa detectada).
- Modelo diagnóstico: critérios estritos para diagnóstico de ASIA (prevalência de 50 a 100% em populações sintomáticas) em comparação a critérios para doença associada ao

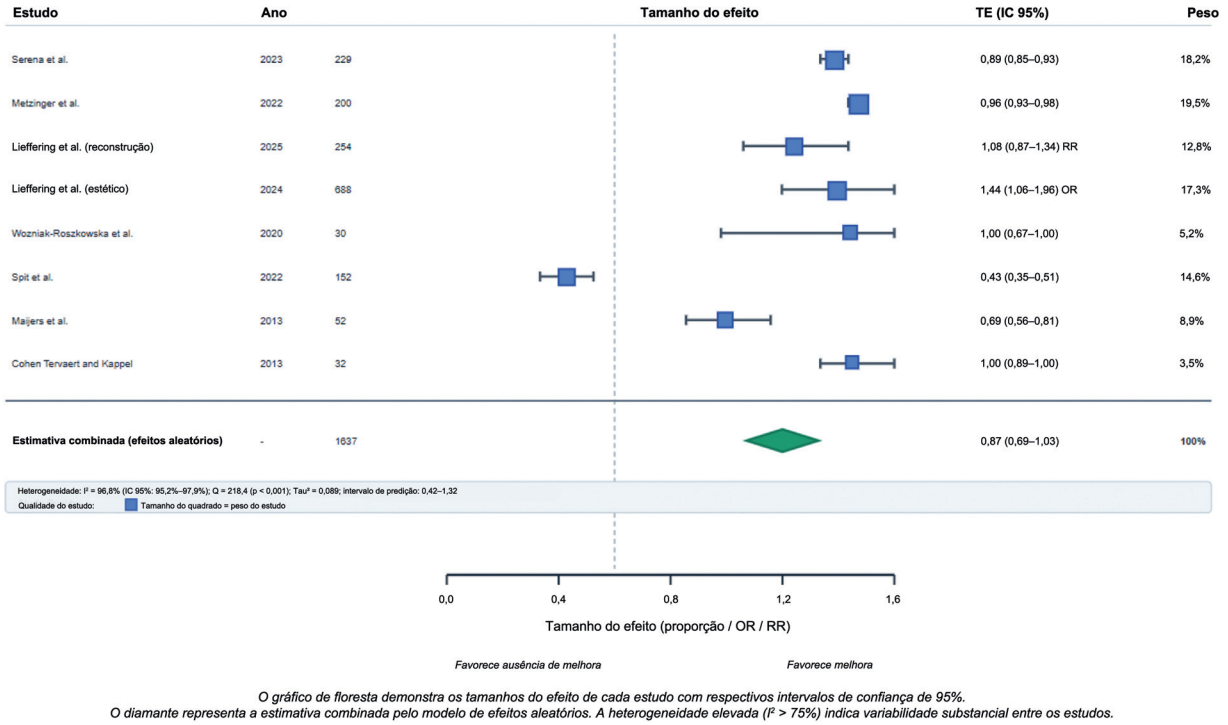


Fig. 2. Gráfico de floresta. IC, intervalo de confiança; OR, razão de chances; RR, risco relativo; TE, tamanho do efeito.

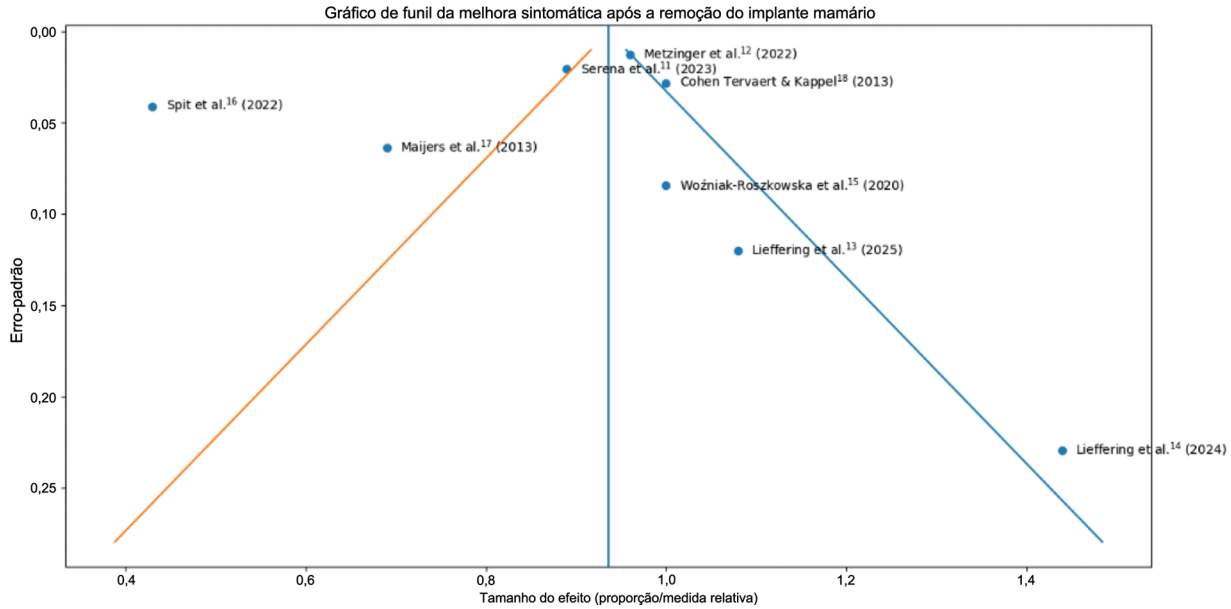


Fig. 3. Gráfico de funil da metanálise.

implante mamário, com espectro sintomático mais amplo.

- Momento do explante: a realização do explante em menos de 10 anos após o implante demonstrou desfechos significativamente superiores em comparação aos procedimentos ocorridos após $\geq$ 10 anos ($p = 0{,}007$).

Discussão

A presente revisão sistemática e metanálise fornecem importante síntese das evidências atuais que associam implantes mamários de silicone a manifestações sistêmicas compatíveis com ASIA, contextualizando os achados em um corpo de literatura cada vez mais complexo e polarizado. Desde a formulação do conceito de ASIA por Shoenfeld e Agmon-Levin,[4] a associação entre o silicone como adjuvante imune e sintomas sistêmicos crônicos é controversa, principalmente em razão da heterogeneidade dos delineamentos experimentais, dos modelos diagnósticos e das populações avaliadas. Nossos achados corroboram e refinam observações prévias, oferecendo uma perspectiva quantitativa sobre desfechos clínicos e fontes de variabilidade.

Em consonância com revisões descritivas e estudos anteriores sobre mecanismos, nossa síntese confirma que um subconjunto de receptoras de implantes desenvolve um espectro de sintomas dominado por fadiga, dor musculoesquelética, queixas cognitivas e distúrbios neurológicos, frequentemente sobrepostos a fenótipos autoimunes.[16,19] A elevada prevalência de doenças alérgicas preexistentes observada entre as coortes está de acordo com hipóteses imunológicas que propõem predisposição subjacente a respostas exacerbadas a adjuvantes.[4,20] Essa observação reforça sugestões prévias de que a ASIA possa representar uma interação entre exposição ambiental e suscetibilidade do hospedeiro ao invés de uma doença uniformemente relacionada ao implante.

A presente revisão amplia a literatura ao avaliar, sistematicamente, os desfechos após explante, área antes abordada principalmente por séries de casos e coortes de centro único. As taxas consistentemente elevadas de melhora sintomática após o explante, variando de 43% a 96% entre os estudos, refletem os achados de Maijers et al. e Metzinger et al.,[12] que relataram benefício clínico substancial após a remoção do implante e a capsulectomia total.[21,22] Importa destacar que a síntese evidenciou efeito modificador do momento do explante, com melhores desfechos observados quando os implantes foram removidos em até 10 anos, corroborando hipóteses anteriores relacionadas à estimulação imune cumulativa e à inflamação crônica.[23]

Por outro lado, grandes coortes populacionais ou reconstrutivas, como as relatadas por Lieffering et al.,[13] não demonstraram associação significativa entre implantes e sintomas sistêmicos. Essa discrepância evidencia um dos principais desafios da área: a tensão entre coortes sintomáticas recrutadas em centros de referência e populações mais amplas de receptoras de implantes.[24] Nossa análise do gráfico de funil e a avaliação qualitativa de viés sugerem que o enriquecimento por encaminhamento e o viés de seleção influenciam substancialmente as estimativas de efeito, preocupação também destacada em críticas recentes à literatura sobre a doença associada ao implante mamário.

Embora revisões sistemáticas anteriores tenham questionado a validade da ASIA como entidade clínica distinta, frequentemente citando inconsistência dos critérios diagnósticos e ausência de confirmação epidemiológica,[25,26] os achados sugerem que desconsiderar os desfechos relatados pelas pacientes pode negligenciar padrões clinicamente relevantes de melhora após o explante. Em vez de encerrar o debate sobre a ASIA, os resultados sustentam a interpretação mais matizada, segundo a qual os implantes de silicone podem atuar como modificadores de doença em indivíduos

suscetíveis, condizente com os modelos imunológicos contemporâneos de autoimunidade induzida por adjuvantes.

Em conclusão, a presente revisão integra evidências heterogêneas para demonstrar que, embora o risco populacional ainda não tenha sido definido, a melhora sintomática clinicamente significativa após o explante é observada de forma consistente. Estudos prospectivos futuros, de base populacional e incorporando critérios diagnósticos padronizados e imunofenotipagem, são essenciais para esclarecer a causalidade, refinar a estratificação de risco e orientar a tomada de decisão compartilhada na prática clínica.

Disponibilização dos Dados

Os dados serão disponibilizados mediante solicitação ao autor correspondente.

Suporte Financeiro

Os autores declaram que não receberam suporte financeiro de agências dos setores público, privado ou sem fins lucrativos para a realização deste estudo.

Conflitos de Interesse

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Referências

1 Heidekrueger PI, Sinno S, Hidalgo DA, Colombo M, Broer PN. Current Trends in Breast Augmentation: An International Analysis. Aesthet Surg J 2018;38(02):133–148. Doi: 10.1093/asj/sjx104
2 Azahaf S, Spit KA, de Blok CJM, Willging L, Rolfs H, Nanayakkara PWB. Breast implant iatrogenics: challenging the safety narrative. Front Glob Womens Health 2024;5:1359106. Doi: 10.3389/fgwh.2024.1359106
3 Gichuru TW, Raj R, Gorantla VR. Connective Tissue and Autoimmune Diseases Associated With Postsurgical Breast Augmentation: An Updated Review. Cureus 2024;16(09):e69275. Doi: 10.7759/cureus.69275
4 Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmun 2011;36(01):4–8. Doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003
5 Ribeiro PDC, Sato EI. Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants: a focus on silicone. Clin Rheumatol 2022;41(11):3275–3283. Doi: 10.1007/s10067-022-06274-0
6 Perricone C, Colafrancesco S, Mazor RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. J Autoimmun 2013;47:1–16. Doi: 10.1016/j.jaut.2013.10.004
7 Taritsa IC, Jagasia PM, Boctor M, Kim JYS, Fracol M. Breast Implant Silicones and B Cell-Mediated Immune Responses: A Systematic Review of Literature. JPRAS Open 2024;41:353–367. Doi: 10.1016/j.jpra.2024.06.013
8 de Carvalho JF, de Oliveira CBA, Boas RV, Matias MFV, Bastos LMC. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) with postural orthostatic tachycardia syndrome after silicone breast implantation: Case report. Eur J Rheumatol 2023;10(01):23–25. Doi: 10.5152/eurjrheum.2022.21108
9 Juan Esteban OG, María Gabriela LA, María Camila AG, et al. Clinical Characteristics of ASIA Syndrome in Patients with Silicone Breast Implants: A Scoping Review. World J Plast Surg 2025;14(02):11–20. Doi: 10.61186/wjps.14.2.11
10 Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372(160):n160. Doi: 10.1136/bmj.n160
11 Serena TJ, Habib P, Derosa A. Breast Implant Illness: A Cohort Study. Cureus 2023;15(04):e38056. Doi: 10.7759/cureus.38056
12 Metzinger SE, Homsy C, Chun MJ, Metzinger RC. Breast Implant Illness: Treatment Using Total Capsulectomy and Implant Removal. Eplasty 2022;22:e5
13 Lieffering AS, Hommes JE, van der Hulst RRWJ, et al. Breast implant illness revisited: A cohort study of health symptoms in women with implant-based reconstruction. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2025;102:114–122. Doi: 10.1016/j.bjps.2025.01.026
14 Lieffering AS, Ramerman L, Hommes JE, et al. Health symptoms and cosmetic silicone breast implants: A retrospective cohort study. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2024;99:506–514. Doi: 10.1016/j.bjps.2024.10.026
15 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;40(11):1851–1856. Doi: 10.1007/s00296-020-04605-5
16 Spit KA, Scharff M, de Blok CJ, Niessen FB, Bachour Y, Nanayakkara PW. Patient-reported systemic symptoms in women with silicone breast implants: a descriptive cohort study. BMJ Open 2022;12(06):e057159. Doi: 10.1136/bmjopen-2021-057159
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 Cohen Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). Immunol Res 2013;56(2-3):293–298. Doi: 10.1007/s12026-013-8401-3
19 Giacomazzo CM, Sakai CN, Araujo RMG, Ono MCC, Duarte-da-Silva AB, Freitas RS. Adjuvant-induced autoimmune syndrome triggered by silicone breast implants: systematic review. Rev Bras Cir Plást 2022;37:485–493
20 Seida I, Alrais M, Seida R, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): past, present, and future implications. Clin Exp Immunol 2023;213(01):87–101. Doi: 10.1093/cei/uxad033
21 Ferreira S, Barros AS, Marques M. Breast Implant Illness: Symptoms, Outcomes with Explantation and Potential Etiologies-A Systematic Review and Meta-analysis. Aesthetic Plast Surg 2025;49(23):6600–6620. Doi: 10.1007/s00266-025-05142-x
22 Bird GR, Niessen FB. The effect of explantation on systemic disease symptoms and quality of life in patients with breast implant illness: a prospective cohort study. Sci Rep 2022;12(01):21073. Doi: 10.1038/s41598-022-25300-4
23 Bascone CM, McGraw JR, Couto JA, et al. Exploring Factors Associated with Implant Removal Satisfaction in Breast Implant Illness Patients: A PRO BREAST-Q Study. Plast Reconstr Surg Glob Open 2023;11(09):e5273. Doi: 10.1097/GOX.0000000000005273
24 Spoor J, Mureau MAM, Tissier RLM, et al. Breast implant illness after reconstruction with silicone breast implants. J Natl Cancer Inst 2025;117(08):1717–1728. Doi: 10.1093/jnci/djaf136
25 Rajchenberg D, Wegerhoff N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) from 2011 to 2024: A comprehensive bibliometric review. Autoimmun Rev 2024;23(12):103676. Doi: 10.1016/j.autrev. 2024.103676
26 Hawkes D, Benhamu J, Sidwell T, Miles R, Dunlop RA. Revisiting adverse reactions to vaccines: A critical appraisal of Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA). J Autoimmun 2015;59:77–84. Doi: 10.1016/j.jaut.2015.02.005