

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Medicina

Onaga, G.N.¹; Paiva, B.G.¹; Teixeira, C.L.¹; Rodrigues, G.G.¹; Santos, L.B.¹; Miranda, R.E.²

SÍNDROME ASIA E SUA RELAÇÃO COM IMPLANTES MAMÁRIOS DE SILICONE

ASIA AND ITS RELATIONSHIP WITH SILICONE BREAST IMPLANTS

Categoria: Saúde Coletiva

¹ACADÊMICOS DO CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

²GRADUAÇÃO MÉDICA PELA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA SANTA CASA DE SÃO PAULO, CIRURGIÃO GERAL PELA IRMANDADE DE MISERICÓRDIA DA SANTA CASA DE SÃO PAULO E CIRURGIÃO PLÁSTICO PELO HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL DE SÃO PAULO

São Paulo

2020

Rua Xavier de Almeida, 1135 - Ipiranga, São Paulo – SP, CEP: 04211001

(11)99497-8954, guionaga99@gmail.com

SÍNDROME ASIA E SUA RELAÇÃO COM IMPLANTES MAMÁRIOS DE SILICONE

Categoria: Saúde Coletiva

DESCRITORES: Síndrome Autoimune Induzida por Adjuvantes, Síndrome de Shoenfeld, Implantes mamários

SÍNDROME ASIA E SUA RELAÇÃO COM IMPLANTES MAMÁRIOS DE SILICONE

AUTORES: **Onaga, G.N.;** Paiva, B.G.; Teixeira, C.L.; Rodrigues, G.G; Santos, L.B.

ORIENTADORA: Miranda, R.E.

INSTITUIÇÃO: Centro Universitário São Camilo

RESUMO

Cirurgias plásticas envolvendo o uso de próteses de silicone correspondem a grande parcela dos procedimentos estéticos realizados mundialmente. Estima-se que milhões de pessoas foram expostas ao silicone nas últimas décadas. Associadas ao uso crescente de adjuvantes, as reações adversas aos implantes mamários de silicone (IMS) também entraram em expansão. Desse modo, o presente estudo objetiva revisar a incidência da Síndrome Autoimune Induzida por Adjuvantes (ASIA) em pacientes com IMS e analisar suas possíveis causas.

Utilizando os descritores “autoimmune syndrome induced by adjuvant AND breast implants; Shoenfeld syndrome AND breast implants” nas fontes de pesquisa PubMed, Lilacs, SciELO, Cochrane, MEDLINE e Redalyc foram encontrados 45 artigos. Após aplicados os critérios de exclusão, sete foram selecionados para esta revisão.

Diferentes estudos analisados mostram como os IMS podem estar associados a sintomas diversos, como fadiga, prejuízo cognitivo, artralguas, mialgias, pirexia, olhos e boca secos, dentre outras manifestações clínicas típicas da ASIA. Uma prova consistente disso é o fato do explante melhorar o quadro clínico do paciente em parte significativa dos casos. Em um estudo comparativo, onde dois grupos de pacientes com queixas devido a IMS foram analisados, sintomas como artralgia e fadiga crônica foram frequentemente relatados e 50% dos pacientes submetidos ao explante apresentaram melhora. O tempo médio entre o implante e o aparecimento dos sintomas é de 4 anos. Ademais, estudos experimentais evidenciam que IMS podem produzir efeito adjuvante, aumentando a susceptibilidade a doenças autoimunes. Outras análises revelam também que indivíduos com predisposição genética ou alergias pré-existentes são mais susceptíveis a desenvolver ASIA após exposição aos implantes. Há, ainda, evidências de que o risco de desenvolver anticorpos é aumentado em pacientes deficientes em vitamina D.

Conclui-se que a ASIA é uma complicação possível em pacientes que se submetem ao IMS. O mecanismo fisiopatológico da síndrome não é claro, porém, estudos evidenciam que pacientes com a síndrome possuem maior predisposição genética ao desenvolvimento de doenças autoimunes ou apresentam histórico de atopia. Embora a síndrome não seja uma grande ameaça à Cirurgia Plástica, por apresentar baixa prevalência, é uma complicação plausível com elevados riscos de subdiagnósticos e, portanto, necessita de maiores estudos.

Palavras-Chave: ASIA. Implante mamário de silicone (IMS). Adjuvante.

ABSTRACT

Plastic surgeries involving the use of silicone prostheses correspond to a large part of the aesthetic procedures performed worldwide. It is estimated that millions of people have been exposed to silicone in recent decades. Associated with the increasing use of adjuvants, adverse reactions to silicone breast implants (SBI) have also expanded. Thus, the present study aims to review the incidence of Adjuvant-Induced Autoimmune Syndrome (ASIA) in patients with SBI and to analyze its possible causes.

Using the descriptors “autoimmune syndrome induced by adjuvant AND breast implants; Shoenfeld syndrome AND breast implants” in the research sources PubMed, Lilacs, SciELO, Cochrane, MEDLINE and Redalyc 45 articles were found. After applying the exclusion criteria, seven were selected for this review.

Different studies analyzed show how SBI may be associated with different symptoms, such as fatigue, cognitive impairment, arthralgia, myalgia, pyrexia, dry eyes and mouth, among other typical clinical manifestations of ASIA. A consistent proof of this is the fact that the explant improves the patient's clinical condition in a significant part of the cases. In a comparative study, where two groups of patients with complaints due to SBI were analyzed, symptoms such as arthralgia and chronic fatigue were frequently reported and 50% of the patients who underwent the explant showed improvement. The average time between implantation and the onset of symptoms is 4 years. In addition, experimental studies show that SBI can produce an adjuvant effect, increasing the susceptibility to autoimmune diseases. Other analyzes also reveal that individuals with a genetic predisposition or pre-existing allergies are more likely to develop ASIA after exposure to implants. There is also evidence that the risk of developing antibodies is increased in patients deficient in vitamin D.

In conclusion, ASIA is a possible complication in patients with SBI. The pathophysiological mechanism of the disease is not clear enough, however, studies showed that patients who developed ASIA may have genetic predisposition to the development of autoimmune diseases or have a history of atopy. Although ASIA is not a major threat to Plastic Surgery, due to its low prevalence, it is a plausible complication with high risks of underdiagnoses and, therefore, requires further studies.

KEYWORDS: ASIA. Silicone breast implant (SBI). Adjuvant.

1. INTRODUÇÃO

Desde 1964, ano em que os implantes mamários de silicone (IMS) foram criados (Dow-Corning Corp., Midland, MI, USA), mamoplastias de aumento e reconstruções mamárias com uso dos IMS aumentaram drasticamente ¹. Apenas em 2018 foram realizadas mais de 1.8 milhões de cirurgias de aumento de mama em todo o mundo (International Society of Aesthetic Plastic Surgery - ISAPS) e, destas, mais de 275 mil foram realizadas no Brasil, cerca de 15% da média mundial ².

Em relação às complicações locais que ocorrem após os procedimentos de implantação mamária de silicone, os principais relatos envolvem dores, inchaço, vermelhidão, infecções, contratura capsular ou rupturas do implante. Como resultado, pode haver alteração de formato mamário, envolvendo assimetria, firmeza e aumento das mamas. Ademais, observa-se também a ocorrência de complicações gerais, tais como artralgias e fadiga, dentre outros sintomas. O conjunto de sintomas mencionado recebeu diversas nomenclaturas ao longo dos anos - Doença Adjuvante Humana, Siliconose, Síndrome de Incompatibilidade de Silicone, Toxicidade Induzida por Silicone -, sendo a mais recente Síndrome Autoimune/Inflamatória induzida por Adjuvantes (ASIA) ³.

Os IMS utilizados nesses procedimentos são primariamente compostos de polidimetilsiloxano (PDMS), substância amplamente utilizada de forma mundial. Conforme os dados apresentados, próteses de PDMS foram consideradas biologicamente inertes, não tóxicas e de validade limitada. Porém, na última década, evidências atribuem aos IMS a capacidade de promover respostas autoimunes e inflamatórias ⁴, assim como complicações causadas pelo extravasamento de seu conteúdo, que se dá pelo envelhecimento e consequente enfraquecimento da bainha que o envolve ⁵.

Nesse contexto, o presente estudo objetiva revisar a literatura mundial acerca da Síndrome ASIA, visando a possível relação entre os implantes mamários de silicone e sua etiopatogenia.

2. METODOLOGIA :

2.1. BASE DE DADOS

Foram utilizadas as seguintes fontes de pesquisa: PubMed, Lilacs, SciElo, Cochrane, MEDLINE e Redalyc.

2.2. LIMITE DE TEMPO

Artigos publicados entre 2010 e 2020 compuseram a pesquisa.

2.3. IDIOMAS

Foram selecionados artigos publicados nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

2.4. DESCRITORES

Os seguintes descritores foram utilizados na pesquisa: “autoimmune syndrome induced by adjuvant AND breast implants” e “Shoenfeld syndrome AND breast implants”.

2.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: 1) Língua portuguesa, inglesa e espanhola; 2) Artigos completos que abordassem o tema do presente estudo; 3) Artigos indexados publicados nos últimos 10 anos; 4) Pacientes do sexo feminino.

Os critérios de exclusão definidos foram: 1) Pacientes do sexo masculino; 2) Uso de outros adjuvantes que não o IMS; 3) Doenças oncológicas, pulmonares e cardíacas; 4) Casos de suicídio entre os pacientes; 5) Relatos de caso e opinião de especialista.

3. RESULTADOS:

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, sete artigos foram incluídos na síntese qualitativa do estudo.

Tabela 1. Artigos inseridos na análise qualitativa.

Estudo	País	Metodologia	Conclusões
Caravantes-Cortes, 2020 (10)	México	Revisão de Literatura	Importância da detecção de doenças imunológicas no pré-operatório de IMS, com PCR, IgM e anticorpos específicos. Verificar a presença de marcadores imunológicos em pacientes com BIA-ALCL.
Colaris, 2017 (8)	Holanda	Estudo de Coorte Prospectiva e Revisão de Literatura. Análise laboratorial de pacientes confirmados com síndrome ASIA.	Pacientes com níveis baixos de vitamina D e implantes mamários apresentam maior probabilidade de desenvolver autoanticorpos.

Colaris, 2017 (9)	Holanda	Estudo de Coorte Retrospectiva e Revisão de Literatura. Comparação de duas coortes de 100 pacientes diagnosticadas com síndrome ASIA, uma de 1985 a 1992 e a outra, de jan 2014 a out 2014.	Fadiga, artralgia, mialgia, comprometimento cognitivo, síndrome sicca e manifestações neurológicas graves foram relatadas em ambas as coortes. Apesar da mudança na composição dos IMS, a síndrome relacionada aos adjuvantes permaneceu inalterada em relação aos seus sintomas.
Goren, 2015 (11)	Israel	Revisão de Literatura	Sugere a relação entre fenômenos autoimunes e a pós-exposição aos IMS. Ausência de consenso acerca de critérios para estratificação de risco em desenvolver ASIA após IMS. Sugere que pacientes de alto risco optem pelo não uso dos implantes.
Maijers, 2013 (1)	Holanda	Estudo de Coorte Retrospectiva. Análise de 80 mulheres com IMS e sintomas sistêmicos, de 2012 a 2013.	Relação entre síndrome de ASIA por IMS e histórico de alergias pré-existentes. Padrão de sintomas sistêmicos com fadiga, neuroastenia, mialgia, artralgia e rigidez matinal. Melhora dos sintomas após explante em 69% das pacientes.
Cohen, 2013 (13)	Holanda	Estudo de Coorte Retrospectiva. Análise de 32 pacientes com síndrome de incompatibilidade do implante de silicone e critérios diagnósticos para ASIA.	Acredita-se que sinais e sintomas sistêmicos ocorreram após o envelhecimento ou rompimento do implante. Os IMS podem aumentar o risco de doenças imunológicas.
Bassetto, 2012 (12)	Itália	Revisão de Literatura	Pacientes susceptíveis com distúrbio na modulação de células inflamatórias e citocinas apresentam maior risco de contratura capsular

e distúrbios sistêmicos autoimunes.

4. DISCUSSÃO:

Os implantes de silicone são amplamente utilizados na Cirurgia Plástica, principalmente nas mamoplastias de aumento e reconstrutoras, visto que eram caracterizados como materiais inertes e inofensivos ⁶. As reações adversas sistêmicas aos IMS começaram a ser relatadas desde 1964 e passaram a chamar mais atenção em 1979, pelo relato de caso quase fatal de um paciente após implante ⁷. Recentemente, cirurgiões plásticos e pacientes ao redor do mundo voltaram interesses à Síndrome Autoimune Induzida por Adjuvantes, impulsionados pelo papel das redes sociais, as quais são meios de comunicação capazes de difundir notícias, estudos e relatos pessoais em questão de segundos. Por meio delas, pacientes, *influencers* e profissionais da saúde levaram ao público o conhecimento sobre a Síndrome ASIA. De acordo com a American Society of Plastic Surgeons, em 2019 houve redução de 4% nas cirurgias de aumento de mama e aumento de 15% nas de explante de IMS. Os dados apresentados levantam o questionamento do quanto as mídias influenciam no conhecimento dos pacientes acerca desta síndrome ocasionada por adjuvantes ⁸.

Segundo a descrição da síndrome, os IMS podem agir como adjuvantes, ocasionando ativação do sistema imunológico, que evoluem para processos inflamatórios não limitados aos casos de ruptura de próteses ⁹. O quadro clínico apresentado pelos pacientes é inespecífico, sendo os principais sintomas a fadiga crônica, sono não reparador, mialgias, artralgias, miosite, febre, xerostomia, xeroftalmia, alopecia, ganho de peso e sintomas neurológicos associados à perda de memória, alterações cognitivas e desatenção. Em relação ao diagnóstico, critérios pré-estabelecidos auxiliam os profissionais de saúde a identificar precocemente pacientes portadores da síndrome ASIA. Segundo a Tabela 2, pacientes são diagnosticados com ASIA caso apresentem dois critérios maiores ou um maior e dois menores ¹⁰.

Tabela 2. Critérios diagnósticos da síndrome ASIA sugeridos por Shoefeld

Critérios Maiores	<ol style="list-style-type: none">1. Exposição a estímulos externos (infecção, vacina, silicone, adjuvante) antes das manifestações clínicas.2. O aparecimento de manifestações clínicas “típicas”:<ul style="list-style-type: none">-Mialgia, miosite ou fraqueza muscular.-Artralgia e/ou artrite.-Fadiga crônica, sono não revigorante ou distúrbios do sono.-Manifestações neurológicas (especialmente associadas à desmielinização).-Comprometimento cognitivo, perda de memória.-Pirexia, boca seca.3. A remoção do agente precipitante induz melhora.4. Biópsia típica de órgãos envolvidos.
Critérios Menores	<ol style="list-style-type: none">1. Aparecimento de autoanticorpos ou anticorpos direcionados ao adjuvante suspeito.2. Outras manifestações clínicas (síndrome do intestino irritável).3. HLA específico (HLA DRB1, HLA DQB1).

4. Evolução de doença autoimune (esclerose múltipla, esclerose sistêmica).

Segundo Colaris et. al, pacientes com implantes mamários de silicone apresentam maior incidência de deficiência imunológica e maior prevalência de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, Sjögren, doença de Still e Síndrome de ASIA. Cerca de 50-80% dos pacientes diagnosticados com síndrome ASIA associada a IMS, apresentam melhora dos sintomas após realização do explante ¹⁰, o que evidencia uma forte relação entre os implantes e a síndrome. Além dos sintomas sistêmicos, os IMS podem apresentar complicações locais bem descritas na literatura, como contratura capsular, reação alérgica, linfadenopatia, lesões cutâneas e granulomas de corpo estranho ¹¹.

Em seu estudo, Goren et. al afirma acreditar que, assim como descrito por Soriano et.al, existem quatro grupos de pacientes com predisposição para desenvolvimento da síndrome ASIA, seja por adjuvantes contidos em vacinas, como os implantes mamários de silicone. São eles: 1) Reação autoimune a adjuvante previamente documentada; 2) Pacientes com condições autoimunes estabelecidas; 3) Pacientes com histórico de alergias e distúrbios atópicos; 4) Pacientes sujeitos a desenvolver doenças autoimunes. Os pacientes susceptíveis a desenvolver doenças autoimunes são aqueles com história familiar positiva para, por exemplo, artrite reumatoide, esclerose múltipla e lúpus eritematoso sistêmico. Além disso, a presença de sistema HLA específico e fatores ambientais, como obesidade e tabagismo também são fatores de risco para o desenvolvimento de doenças autoimunes. Sendo assim, pacientes enquadrados nos quatro grupos apresentados devem ser orientados quanto a não realização do implante de silicone ou a submeter-se ao explante caso já apresentem a prótese. Uma alternativa, relativamente segura aos IMS, são os implantes de solução salina, os quais trazem menos riscos aos pacientes ⁶.

Corroborando com o estudo acima, Maijers et al. analisaram uma coorte de 80 mulheres com IMS e sintomas sistêmicos, de 2012 a 2013. Foi coletada anamnese detalhada com informações acerca do modelo do implante, assim como os sintomas iniciados após cirurgia. O exame físico foi realizado focado na mama e nos linfonodos axilares. Além disso, todas as mulheres foram submetidas a raio X de tórax e exames laboratoriais como proteína C reativa (PCR), hemograma, função renal e enzimas hepáticas. Analisando a população do estudo, 89% das pacientes colocaram o IMS por questões estéticas e apresentavam média de uso de 14,5 anos, sendo relatado o início dos sintomas com cerca de 4-5 anos de uso do implante. Cerca de 75% afirmaram apresentar sintomas alérgicos pré-existentes, 100% apresentavam sintomas sistêmicos e 79% apresentaram sintomas locais como dor e contratura capsular. Sendo assim, notamos forte relação entre a síndrome ASIA por IMS e histórico de alergias pré-existentes, além de um padrão de sintomas sistêmicos apresentados pelas pacientes como fadiga, neuroastenia, mialgia, artralgia e rigidez matinal. Para confirmar a existência desses sintomas relacionados à prótese, 69% das pacientes apresentaram melhora do quadro após o explante ¹.

Na tentativa de avaliar demais fatores ambientais, além do IMS, obesidade e tabagismo, relacionados ao desenvolvimento da síndrome ASIA, Colaris et al. realizaram um estudo onde 131 pacientes foram submetidos a dosagem de vitamina D. Dentre eles, dos 23 que testaram positivo para autoanticorpos, 18 apresentavam insuficiência da vitamina, o que torna significativo o risco de desenvolver autoimunidade em pacientes com baixa vitamina D. Essa relação entre a vitamina e doenças autoimunes se deve ao fato de que ela atua como reguladora do sistema imunológico inato e adaptativo e, portanto, sua deficiência

contribui para a hiperatividade das células B produtoras de anticorpos. Entretanto, apesar da associação feita entre a deficiência da vitamina D e a síndrome ASIA, são necessárias mais evidências de que sua reposição possa ser utilizada de forma preventiva por pacientes com IMS ¹¹.

Acerca da composição dos implantes mamários de silicone, o principal composto utilizado em sua fabricação é o polímero orgânico polidimetilsiloxano (PDMS), amplamente difundido na área da saúde. O PDMS ainda é, por muitos, reconhecido como material inerte e não tóxico ao organismo, assim como os siloxanos poliméricos de alto peso molecular eram considerados química e biologicamente inertes, apesar de dados evidenciarem que o silicone pode estimular a ativação do sistema imunológico, levando a alterações teciduais ⁷. Em suma, a prótese de silicone é composta por gel coeso envolto à uma membrana protetora. O gel de silicone apresenta polímeros de baixo e alto peso molecular em diferentes proporções, sendo os de baixo peso molecular oleosos e fluidos, enquanto os de alto peso molecular, viscosos. Já a porção que envolve o implante, consiste em uma membrana composta pelo elastômero PDMS, que varia em relação à composição, tipo de revestimento e número de camadas, de acordo com os diferentes modelos de implante disponíveis no mercado ⁷.

Estudos demonstram que a vida dos IMS é limitada, visto que a membrana protetora que envolve o gel coeso envelhece e, eventualmente, falha permitindo a passagem de materiais como o PDMS para o organismo ¹². Nesse contexto, Yu et al. demonstraram que a taxa de difusão do silicone para o organismo era de cerca de 300 mg por ano, em diversos modelos de próteses. Este vazamento de conteúdo, também denominado “sangramento”, permite a migração física do silicone para tecidos circunjacentes e o transporte de microgotículas pelos macrófagos para o sistema linfático e demais regiões do organismo. Sendo assim, o processo permite a ocorrência de reação histocítica com células gigantes de corpo estranho e consequente formação de granulomas em localidades diversas, tais como pele, pulmões, nervos, membros inferiores, face, glândulas salivares e vulva ⁷.

O “sangramento” frequente de gel para a superfície externa do IMS associado à pressão mecânica que este gera no organismo, pode transformar uma reação de corpo estranho fisiológica em um processo inflamatório crônico. Inicialmente, o sistema imunológico induz uma reação de corpo estranho ao IMS na tentativa de isolá-lo do organismo, envolvendo-o com novo tecido de granulação. Em indivíduos normais, esse processo pode levar à contratura capsular, mas em indivíduos geneticamente predispostos, a inflamação crônica pode estimular uma resposta autoimune caracterizada, por exemplo, por autoanticorpos anti-colágenos ¹³.

A associação do silicone a sintomas sistêmicos se deve, portanto, à interação com os sistemas de defesa e desenvolvimento de reações autoimunes. Caravantes-Cortes et al. defendem que a quantidade de silicone extracapsular está estatisticamente relacionada à desenvolvimento de distúrbios sistêmicos ⁷. A saída de silicone através do envoltório protetor aumenta a inflamação pericapsular, podendo levar a reações alérgicas. Além disso, a prótese de silicone é capaz de deflagrar atividade imune linfocítica, principalmente Th1 e Th17. As células T ao redor da cápsula de silicone tendem a sintetizar interleucina-17, interleucina-6, interleucina-8 e fatores de crescimento, que contribuem para a inflamação crônica. Autoanticorpos, como anti-colágeno II, anti-DNA, antinuclear, anti-SS-B/La, podem ser encontrados em pacientes com síndrome ASIA. Assim como, podemos encontrar redução dos níveis séricos de complemento C3 e C4 ⁶.

Apesar da íntima relação dos IMS com a produção de autoanticorpos, a síndrome ASIA apresenta baixa prevalência em relação ao número de próteses mamárias utilizadas no mundo, acometendo principalmente pacientes com predisposição genética. Entretanto, os números de casos podem ser subdiagnosticados, visto que não exige notificação compulsória por parte dos profissionais de saúde. Sendo assim, por ser uma síndrome recém-relatada, necessita de mais estudos epidemiológicos para sua validação no meio científico.

5. CONCLUSÃO:

A Síndrome de ASIA é uma complicação possível em pacientes que se submetem ao IMS. Seu mecanismo fisiopatológico não está bem definido, no entanto, estudos mostram que o maior número de casos ocorrem em pacientes com predisposição genética ao desenvolvimento de doenças autoimunes ou apresentam alergias pré-existentes, sendo a resposta imune corporal à prótese apenas um fator desencadeante ao desenvolvimento da síndrome. Ademais, a realização do explante da prótese de silicone foi abordada como forma de tratamento e mostrou uma melhora significativa dos sintomas. Embora a Síndrome ASIA, não corresponda a uma grande ameaça ao mercado da Cirurgia Plástica, por apresentar uma baixa prevalência, necessita de mais estudos epidemiológicos por se tratar de uma síndrome recém relatada.

6. REFERÊNCIAS:

1. Maijers MC, de Blok CJM, Niessen FB, van der Veldt AAM, Ritt MJPF, Winters HAH, et al. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: A descriptive cohort study. *Neth J Med*. 2014;71(10):534–40.
2. ISAPS International Survey on Aesthetic / Cosmetic Procedures Performed in 2018.
3. Deodhar AA. The field of spondyloarthritis coming of age. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(4):285–6.
4. Ostermeyer Shoaib B, Patten BM. Human adjuvant disease: Presentation as a multiple sclerosis-like syndrome. *South Med J* [Internet]. 1996 [cited 2020 Nov 18];89(2):179–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8578347/>
5. Rohrich RJ, Adams WP, Beran SJ, Rathakrishnan R, Griffin J, Robinson JB, et al. An analysis of silicone gel-filled breast implants: Diagnosis and failure rates. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1998 Dec [cited 2020 Nov 18];102(7):2304–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9858163/>
6. Goren I, Segal G, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) evolution after silicone implants. Who is at risk? *Clin*

Rheumatol [Internet]. 2015 Oct 26 [cited 2020 Jul 28];34(10):1661–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25877803/>

7. Caravantes-Cortes MI, Roldan-Valadez E, Zwojewski-Martinez RD, Salazar-Ruiz SY, Carballo-Zarate AA. Breast Prosthesis Syndrome: Pathophysiology and Management Algorithm [Internet]. *Aesthetic Plastic Surgery*. Springer; 2020 [cited 2020 Jul 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152711/>
8. American Society of Plastic Surgeons. Plastic Surgery Statistics Report. *Plast Surg Stat Rep* [Internet]. 2019;6. Available from: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2019/plastic-surgery-statistics-full-report-2019.pdf>
9. Major MR, Wong VW, Nelson ER, Longaker MT, Gurtner GC. The Foreign Body Response: At the Interface of Surgery and Bioengineering. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(5):1489–98.
10. Colaris MJL, van der Hulst RR, Tervaert JWC. Vitamin D deficiency as a risk factor for the development of autoantibodies in patients with ASIA and silicone breast implants: a cohort study and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017;36(5):981–93.
11. Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res*. 2017;65(1):120–8.
12. Cohen Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): A frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res* [Internet]. 2013 Jul [cited 2020 Sep 17];56(2–3):293–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23576058/>
13. Bassetto F, Scarpa C, Vindigni V, Doria A. The periprosthetic capsule and connective tissue diseases: A piece in the puzzle of autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants. *Exp Biol Med*. 2012;237(10):1117–22.

