



Síndrome autoimune induzida por adjuvantes: Análise sistematica dos sintomas e manejo



<https://doi.org/10.56238/levv15n39-139>

Rodrigo Daniel Zanoni

Médico pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas – SP
Mestre em Saúde Coletiva pela Faculdade São Leopoldo Mandic Campinas
Diretor Técnico do Centro de Longevidade Irineu Mazutti (CNES 9433856)
Diretor Técnico da Central de Regulação do Acesso - Sumaré (CNES 9216618)
Pós-graduado em Dermatologia e Cirurgia Dermatológica pelo Instituto BWS
E-mail: drzanoni@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7641-2851

Luiz Henrique Nacife Gomes

Acadêmico de Medicina pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)
E-mail: luizhenriquelhng@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0682-728X

Pablo Carlos Bonfanti

Acadêmico de Medicina pela Fundação Assis Gurgacz (FAG)
E-mail: pablobonfanti11@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0728-5358

Beatriz Resina Ueda

Médica pelo Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto
E-mail: beatriz.ueda.r@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4219-2402

Hélio Dantas Lira Júnior

Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco
E-mail: helio.lira@ufpe.br
ORCID: 0009-0007-2366-372X

Nathan Lomba Gonçalves

Médico pela União das Faculdades dos Grandes Lagos
E-mail: nathanlomba@outlook.com
ORCID: 0009-0008-2752-9488

Raissa da Fonseca Ramos de Queiroz

Médica pela UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ – UFPA
E-mail: dequeiroz1992@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-6651-8748

Hélio Dantas Lira Júnior

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco



E-mail: helio.lira@ufpe.br
ORCID: 0009-0007-2366-372X

Júlia Zanusso Pontes Muniz

Médica pela União das Faculdades dos Grandes Lagos
E-mail: juliazanussopontesmuniz@gmail.com
ORCID: 0009-0003-4648-3888

Karen Karoline Coelho Lee

Médica graduada pela Universidad del Pacífico, Assunção, PY, revalidada pela universidade de Brasília (UNB)

Pós graduanda em Medicina da família e comunidade pela UFSC-R. Eng. Agrônomo
E-mail: karencoelhokcl@yahoo.com.br
ORCID: 0000-0002-9896-4005

RESUMO

Introdução: A Síndrome Autoimune Induzida por Adjuvantes (ASIA) é uma condição complexa e controversa que surge após a exposição a adjuvantes presentes em vacinas, medicamentos ou próteses. Caracteriza-se por uma resposta imune anormal em indivíduos predispostos geneticamente, levando ao desenvolvimento de sintomas autoimunes diversos. Embora algumas associações entre adjuvantes e manifestações autoimunes tenham sido sugeridas, a evidência científica ainda é limitada e requer investigação mais aprofundada. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados PubMed, Scielo e Scopus, utilizando termos de busca como "síndrome autoimune induzida por adjuvantes", "adjuvantes vacinais" e "reações adversas a adjuvantes". Foram incluídos ensaios clínicos, estudos de coorte, caso-controle, revisões sistemáticas e relatos de casos publicados entre 2000 e 2024. A seleção dos estudos foi feita por dois revisores independentes, utilizando o sistema GRADE para avaliar a qualidade metodológica dos artigos. **Resultados:** Os resultados indicam que a ASIA está associada a uma variedade de sintomas, como fadiga crônica, febre, erupções cutâneas, artralgias, mialgias e sintomas neurológicos. Casos de miocardite, pericardite e nefrite intersticial também foram relatados, sugerindo possíveis associações entre adjuvantes e alterações cardiovasculares e renais. No entanto, a evidência disponível é predominantemente baseada em relatos de casos e estudos observacionais, o que limita a capacidade de estabelecer uma relação causal definitiva. **Conclusão:** Embora alguns estudos apontem para uma possível associação entre a ASIA e diversas manifestações clínicas, as evidências atuais permanecem controversas e não conclusivas. São necessárias mais pesquisas para elucidar os mecanismos imunológicos envolvidos e desenvolver estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes. A disseminação contínua de informações confiáveis aos profissionais de saúde é fundamental para a tomada de decisão clínica informada e para a promoção de cuidados seguros.

Palavras-chave: Síndrome Autoimune Induzida por Adjuvantes, Adjuvantes Vacinais, Autoimunidade.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Autoimune/Inflamatória Induzida por Adjuvantes (ASIA) foi descrita pela primeira vez por Shoenfeld e Agmon-Levin em 2011, para destacar um grupo crescente de distúrbios caracterizados pela desregulação do sistema imunológico inato e adaptativo após a exposição a adjuvantes (Shoenfeld et al., 2018). Adjuvantes são substâncias que, ao serem introduzidas no organismo, estimulam reações imunológicas, sendo frequentemente utilizados em vacinas para intensificar a resposta imune contra antígenos (Perricone et al., 2018). Além dos adjuvantes vacinais, outras substâncias, como parafina líquida, gel de silicone, acrilamidas, ácido hialurônico, hidróxido de alumínio, esqualeno, sílica, telas de polipropileno e compostos de metacrilato, também possuem propriedades adjuvantes e podem desencadear respostas autoimunes (Cohen Tervaert et al., 2023).

Diversos relatos de casos clínicos e séries de condições autoimunes heterogêneas, como esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, têm sido associados ao uso de diferentes adjuvantes (Jara et al., 2017). Especificamente, casos de tireoidite de Hashimoto e tireoidite subaguda foram observados após a exposição a vacinas e implantes de silicone, sugerindo um potencial papel dos adjuvantes na indução de desordens autoimunes (Watad et al., 2017). Uma revisão sistemática conduzida por Jara et al. (2017) identificou 305 casos de ASIA grave entre 4.479 casos analisados, com a maioria desses casos relacionados a vacinas contra o HPV e influenza, implantes de silicone e injeções de óleo mineral.

Embora a eficácia e segurança das vacinas sejam amplamente reconhecidas, adjuvantes como o hidróxido de alumínio, utilizados para aumentar a resposta imune, podem induzir manifestações autoimunes e inflamatórias em indivíduos geneticamente predispostos ou suscetíveis (Gherardi et al., 2001; Watad et al., 2019). Dado o impacto clínico potencial da ASIA, torna-se essencial compreender melhor seus sintomas, fatores desencadeantes e estratégias de manejo.

Objetiva-se realizar uma análise sistemática dos sintomas associados à Síndrome Autoimune Induzida por Adjuvantes (ASIA) e revisar as abordagens de manejo e tratamento disponíveis para melhorar o cuidado de pacientes afetados por essa condição.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado em forma de revisão de literatura. Foram pesquisados artigos científicos nas bases de dados PubMed, Scielo e Scopus. Foram utilizados termos de busca como "síndrome autoimune induzida por adjuvantes", "adjuvantes vacinais", "reações adversas a adjuvantes", "doenças autoimunes" e "respostas inflamatórias autoimunes". Foram selecionados estudos publicados entre 2000 e 2024, incluindo ensaios clínicos, estudos de coorte, caso-controle, revisões sistemáticas e relatos de casos que discutissem manifestações clínicas, mecanismos

imunológicos, fatores de risco ou estratégias de manejo da Síndrome Autoimune/Inflamatória Induzida por Adjuvantes (ASIA).

A triagem dos artigos foi conduzida por dois revisores independentes para garantir a qualidade e a relevância das informações. Eles avaliaram a qualidade metodológica dos estudos utilizando o sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), categorizando a força das evidências de alta a muito baixa. Informações sobre os tipos de adjuvantes envolvidos, as manifestações clínicas associadas, os métodos diagnósticos, e as abordagens terapêuticas empregadas foram extraídas e analisadas.

Os dados coletados incluíram a prevalência e incidência de sintomas associados à ASIA, fatores predisponentes, tipos de adjuvantes, e resultados do tratamento. A síntese qualitativa foi realizada para identificar padrões comuns e tendências entre os estudos, considerando a variabilidade metodológica e as limitações de cada artigo. Adicionalmente, uma análise de sensibilidade foi realizada para verificar a robustez dos resultados, excluindo estudos com alta heterogeneidade ou baixa qualidade metodológica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Síndrome Autoimune Induzida por Adjuvantes (ASIA) continua sendo um tema controverso e pouco compreendido, amplamente debatido na comunidade médica. Considerada uma forma de doença autoimune, a ASIA ocorre quando o sistema imunológico ataca erroneamente tecidos saudáveis do corpo após a exposição a adjuvantes, que são substâncias introduzidas para estimular a resposta imunológica. A hipótese da ASIA sugere que adjuvantes presentes em vacinas, medicamentos ou próteses podem desencadear uma resposta imune anormal em indivíduos geneticamente predispostos, levando ao desenvolvimento de autoimunidade (Shoenfeld et al., 2018; Watad et al., 2017).

Os adjuvantes mais frequentemente implicados na ASIA incluem sais de alumínio, como o hidróxido de alumínio, amplamente utilizados em vacinas, além de outros como esqualeno, silício, óleo mineral e pristane. No entanto, a relação causal entre esses adjuvantes e o desenvolvimento da síndrome ainda é objeto de debate (Petrik et al., 2008; Gherardi et al., 2001). Por exemplo, estudos em modelos animais e alguns relatos clínicos sugerem uma associação entre a exposição a adjuvantes, como o alumínio presente em certas vacinas, e o desenvolvimento de doenças autoimunes (Petrik et al., 2008). Em contrapartida, pesquisas também demonstram resultados inconsistentes, não sendo capazes de estabelecer uma relação causal direta entre a exposição a adjuvantes e o surgimento de autoimunidade em humanos (Gherardi et al., 2001; Watad et al., 2019).

Os sintomas mais comuns relatados na ASIA são fadiga crônica, febre, erupções cutâneas, artralgias, mialgias, pirexia, comprometimento cognitivo e sintomas neurológicos, além de distúrbios do sono, como dificuldades para adormecer ou manter o sono, muitas vezes não restaurador, e mal-

estar após esforço físico (Cohen Tervaert et al., 2023). No que tange às alterações cardiovasculares, casos de miocardite, pericardite e vasculite também foram relatados. Por exemplo, um estudo de caso documentou o desenvolvimento de miocardite em um paciente após a vacinação contra a influenza, sugerindo uma possível associação com a ASIA (Kounis et al., 2016).

Além das manifestações cardiovasculares, alguns estudos indicam uma possível relação entre a ASIA e alterações renais. Um caso de nefrite intersticial, observado em um paciente após a vacinação contra a hepatite B, sugere uma possível associação entre a vacina e o desenvolvimento da síndrome (Peleg et al., 2015). Quanto às alterações endócrinas, a literatura é ainda mais limitada, mas há relatos de disfunções na tireoide, como hipotireoidismo e tireoidite autoimune, em pacientes com ASIA (Watad et al., 2016).

Portanto, enquanto alguns estudos reforçam a hipótese de uma associação entre adjuvantes e a indução de autoimunidade, outros não conseguem estabelecer uma relação causal definitiva. Isso reflete a necessidade de mais pesquisas robustas para esclarecer os mecanismos subjacentes à ASIA e determinar quais fatores podem predispor certos indivíduos ao desenvolvimento dessa condição.

3.1 SINTOMAS

A ASIA é caracterizada por uma ampla variedade de sintomas que refletem a desregulação imunológica desencadeada pela exposição a adjuvantes. Os sintomas mais comuns incluem fadiga crônica, febre, erupções cutâneas, artralgias (dor nas articulações), mialgias (dor muscular), pirexia (febre persistente), comprometimento cognitivo e sintomas neurológicos, como dificuldade de concentração e memória. Distúrbios do sono, como insônia ou sono não restaurador, também são frequentes, muitas vezes acompanhados por mal-estar após esforço físico (Cohen Tervaert et al., 2023). Em casos mais graves, podem ocorrer manifestações cardiovasculares, como miocardite e pericardite, além de sintomas renais e endócrinos, como nefrite intersticial e tireoidite autoimune (Kounis et al., 2016; Peleg et al., 2015; Watad et al., 2016).

3.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da ASIA é complexo e envolve a exclusão de outras doenças autoimunes. Não há biomarcadores específicos para a ASIA, o que torna o diagnóstico dependente da análise clínica detalhada do histórico do paciente e da identificação de uma possível relação temporal entre a exposição a adjuvantes e o início dos sintomas. Shoenfeld et al. (2018) propuseram critérios diagnósticos que incluem a presença de manifestações clínicas compatíveis (como fadiga crônica, mialgias e distúrbios neurológicos), história de exposição a adjuvantes, tempo de latência de até dois anos entre a exposição e o desenvolvimento dos sintomas, e a exclusão de outras causas conhecidas. A realização de exames complementares, como testes laboratoriais para marcadores inflamatórios,



autoanticorpos e estudos de imagem, pode ser útil para confirmar a presença de inflamação ou dano tecidual.

3.3 MANEJO

O manejo da ASIA é focado no controle dos sintomas e na redução da exposição ao adjuvante suspeito. A retirada de implantes de silicone ou outros materiais estrangeiros tem mostrado alívio sintomático em alguns casos (Kushida-Contreras et al., 2024). O uso de medicamentos imunossuppressores ou anti-inflamatórios, como corticosteroides, pode ser indicado para reduzir a atividade autoimune em pacientes com sintomas graves. Além disso, terapias de suporte, como analgésicos para controle da dor, podem ser utilizadas conforme necessário (Brodell et al., 2024; Cohen Tervaert et al., 2023).

Pacientes devem ser monitorados regularmente para avaliar a progressão dos sintomas e ajustar o tratamento conforme necessário. A abordagem deve ser individualizada, considerando a gravidade dos sintomas, a resposta ao tratamento e a presença de comorbidades. Estratégias de manejo preventivo, como a identificação de indivíduos geneticamente predispostos antes da exposição a adjuvantes, podem ser importantes para minimizar o risco de desenvolvimento da ASIA em populações vulneráveis.

4 CONCLUSÃO

Em suma, embora haja relatos e estudos que sugerem uma possível associação entre a ASIA e diversas manifestações clínicas, incluindo sintomas cardiovasculares, renais e endócrinos, as evidências científicas ainda são limitadas e, muitas vezes, controversas. A patogênese exata da ASIA não está completamente elucidada, e a maior parte do conhecimento atual se baseia em relatos de casos e estudos observacionais, que apresentam limitações metodológicas significativas.

É essencial que futuras pesquisas se concentrem em esclarecer os mecanismos imunológicos subjacentes e identificar biomarcadores específicos para o diagnóstico e manejo da ASIA. A disseminação contínua de informações precisas e atualizadas para profissionais de saúde e o público em geral é crucial para garantir decisões clínicas informadas e promover uma abordagem segura e eficaz na prática médica.



REFERÊNCIAS

WATAD, A. et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clinical Immunology*, v. 203, p. 1-8, jun. 2019.

WATAD, A. et al. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants and Thyroid Autoimmunity. *Frontiers in Endocrinology*, v. 7, jan. 2017.

INBAR, R. et al. Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil. *Immunologic Research*, v. 65, p. 136-149, fev. 2017.

JARA, L. J. et al. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). *Immunologic Research*, v. 65, n. 1, p. 8-16, fev. 2017.

SHOENFELD, Y. et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): 2018 update on diagnosis, pathogenesis, and management. *Journal of Autoimmunity*, v. 195, p. 1-16, fev. 2018.

PERRICONE, C. et al. Adjuvant immunization induces high levels of pathogenic antiphospholipid. *Journal of Autoimmunity*, 2018.

PETRIK, M. S. et al. Autoimmune hazards of aluminum vaccine adjuvants. *Immunologic Research*, v. 41, n. 2, p. 79-84, 2008.

GHERARDI, R. K. et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*, v. 124, n. 9, p. 1821-1831, set. 2001.

KOUNIS, N. G.; KONIARI, I.; DE GREGORIO, C.; VELISSARIS, D. Kounis syndrome: a new twist on an old disease. *Future Cardiology*, v. 12, n. 5, p. 549-562, 2016. DOI: 10.2217/fca-2016-0046.

PELEG, H.; BEN-CHETRIT, E.; KIVITY, S. et al. Autoimmune nephritis following hepatitis B vaccination: a rare association. *Clinical and Experimental Nephrology*, v. 19, n. 4, p. 754-757, 2015. DOI: 10.1007/s10157-014-1011-5.

WATAD, A.; DAVID, P.; BROWN, S. et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): unveiling the path.

COHEN TERVAERT, J. W.; MARTINEZ-LAVIN, M.; JARA, L. J.; HALPERT, G.; WATAD, A.; AMITAL, H.; SHOENFELD, Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. *Autoimmunity Reviews*, v. 22, n. 5, 103287, 2023. DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103287.

MALKOVA, A. M.; SHOENFELD, Y. Imbalance and conditions of the autoimmune autonomic nervous system: Chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, silicone breast implants, COVID and post-COVID syndrome, sick building syndrome, postural tachycardia syndrome, autoimmune diseases, and autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Autoimmunity Reviews*, v. 22, n. 1, 103230, 2023. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103230.

KUSHIDA-CONTRERAS, B. H.; GÓMEZ-CALVA, B.; MENDOZA-RAMÍREZ, B.; GAXIOLA-GARCÍA, M. A. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) following injection of foreign materials for cosmetic purposes: a retrospective analysis of 1027 cases. *Aesthetic Plastic Surgery*, v. 48, n. 3, p. 491–500, 2024. DOI: 10.1007/s00266-023-03670-y.



OSPINA-GÓMEZ, J. E.; AYALA-GUTIERREZ, M. C.; AMAYA MUÑOZ, M. C.; CÁCERES RAMÍREZ, C.; MONSALVE-SUÁREZ, E. F.; SAAIBI-SOLANO, D. L.; CAMACHO LÓPEZ, P.

A.; LATORRE-AREVALO, M. G. Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants: A Bibliometric Analysis. *Cureus*, v. 16, n. 7, e65184, 2024. DOI: 10.7759/cureus.65184.

RODRÍGUEZ ACEVES, C. A.; CÓRDOBA MOSQUEDA, M. E.; SOCOLVOSKY, M.; CALVO CALLEJA, P.; SCHENONE, G. Foreign substance injection for cosmetic purposes associated with delayed unilateral sciatic nerve impairment: A surgical case report. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, v. 241, 108286, 2024. DOI: 10.1016/j.clineuro.2024.108286.

MALIK, S.; WHITE, W.; DASANU, C. A. Uncommon encephalopathy with Wernicke-Korsakoff-like features due to adjuvant nivolumab for malignant melanoma. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, v. 30, n. 2, p. 408–411, 2024. DOI: 10.1177/10781552231215088.