

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

PRICYLLA DE SOUSA LIMA

SÍNDROME ASIA INTERLIGADA À ADJUVANTES VACINAIS

Juazeiro do Norte- CE

2020

PRICYLLA DE SOUSA LIMA

SÍNDROME ASIA INTERLIGADA À ADJUVANTES VACINAIS

Trabalho de Conclusão de Curso- Monografia, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Enfermagem do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio- UNILEÃO, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de Bacharel em Enfermagem.

Orientador (a): Prof. Esp. José Diogo Barros

Juazeiro do Norte – CE

2020

PRICYLLA DE SOUSA LIMA

SÍNDROME ASIA INTERLIGADA À ADJUVANTES VACINAIS

Trabalho de Conclusão de Curso- Monografia, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Enfermagem do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio- UNILEÃO, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de Bacharel em Enfermagem.

Orientador (a): Prof. Esp. José Diogo Barros.

Data de aprovação: 11/12/2020.

Banca Examinadora:

Prof.(a). Esp. José Diogo Barros.

(Orientador – Centro Universitário Doutor Leão Sampaio – UNILEÃO).

Prof.(a) Esp. Aline Moraes Venancio de Alencar

Examinador 1

Prof.(a) Dra. Vanessa de Carvalho Nilo Bitu

Examinador 2

Dedico este trabalho a minha Mãe, que sempre me incentivou aos estudos e me instruiu no caminho do bem. Ao meu pai por me possibilitar estudo qualificado. A minha Tia Rosa, que tanto me ensinou e sempre reforçou a importância dos estudos. Aos meus irmãos que sempre serviram de exemplo para mim!

AGRADECIMENTOS

Agradeço essa vitória e conquista a Deus, meu paizinho, que sempre estivera comigo, me dando forças e sabedoria em cada etapa dessa longa trajetória, em meio a tantas dificuldades ele sempre me mostrou uma saída, até quando eu mesma duvidei de mim, ele me mostrou que sou capaz, e toda conquista concedida a mim, será sempre pra honra e glória do Senhor, porque sua graça é sobre mim.

À a minha mãe, por estar comigo em todas as fases da minha vida, por me educar e me tornar a mulher que sou hoje, por ser meu espelho de uma mulher forte, guerreira, honesta, íntegra e de índole inquestionável. Aos meus familiares, que me incentivaram a buscar o melhor, crescer e me qualificar.

À Deus por a vida de Charles, que tornou a minha caminhada muito mais leve, por toda paz e segurança que sempre me passou e por todo amor. E principalmente agradeço por a pessoa mais importante das nossas vidas, nosso pequeno raio de Sol, Helena, graças a ela tudo se tornou um grande desafio, entre estudar e ser uma mãe presente, e me sair bem nas duas funções, competindo sempre comigo mesma, ultrapassando todos os meus limites. Também foi graças a ela que lutei com mais vigor, me dediquei e me esforcei pra também ser espelho pra ela. Meus amores, vocês me tornaram uma pessoa incrivelmente melhor, e como sou grata por suas vidas na minha, vocês são tudo pra mim.

À a todos os meus amigos que contribuíram na minha jornada, as minhas amigas e futuras colegas de profissão, por sempre comporem os melhores grupos, com nosso competitivismo quase sempre saudável. Em especial a minha irmã Maria das Dores, minha parêa, como foi essencial nessa caminhada, muitíssimo obrigada por tudo!

Ao meu Orientador por encarar minha proposta de temática totalmente inusitada, por acreditar e confiar quando relatei que a síndrome ASIA me instigava a toda pesquisa, leitura e noites em claro. Obrigada Diogo Barros, por todo conhecimento repassado e por ser incentivo e referência para todos os seus alunos. Aos meus professores, em especial a minha banca avaliadora, estiveram comigo desde o início até o findar dessa trajetória. Mulheres fortes e mentes brilhantes. Gratidão por o ensino de excelência que sempre nos disponibilizaram, vocês são inspirações para todos nós!

Gratidão a todos que fizeram parte da minha vida acadêmica e impulsionaram para meu crescimento profissional.

RESUMO

A síndrome ASIA é denominada como o conjunto síndromes que partilham um conjunto de sintomas semelhantes. Além disso, compartilham o fato de serem desencadeadas por adjuvantes externos, que em denominados cenários, despoletam uma resposta autoimune. Nos últimos anos tem sido estudada a exposição pregressa à compostos adjuvantes com o desenvolvimento posterior de doenças autoimunes, como a siliconose, síndrome da Guerra do Golfo (SGG), Miofasceíte Macrofágica (MM) e reações pós-vacinais. Essa pesquisa teve por objetivo identificar na literatura a associação entre a exposição a adjuvantes vacinais e a incoação da síndrome ASIA. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura de abordagem qualitativa, onde foram buscados nas bases de dados Pubmed, LILACS, SCIELO E BVS, utilizando descritores na língua inglesa: ASIA syndrome; Autoimmunity; Vaccine adjuvant; Macrophage myofasciitis. Artigos mais recentes que abordem a referida temática. Foram incluídos: artigos completos, gratuitos, originais, dissertações explicativas e editoriais, sendo excluídos: publicações anteriormente ao ano de 2010, e pesquisas que não abordem as temáticas centrais da síndrome ASIA. Esta pesquisa foi realizada no período de setembro a novembro de 2020. O diagnóstico de uma doença autoimune definitiva e a ocorrência de desfecho fatal pós-vacinação foram relatados com menos frequência. De forma que as vacinas são administradas a hospedeiros previamente saudáveis, os mesmos poderiam nunca ter desenvolvido patologias livres da imunização, as reações pós-vacinais devem ser minuciosamente acessadas e avaliadas, mesmo que representem um número limitado de ocorrências. Segundo discutido entre os autores, está a causalidade da autoimunidade estar associada diretamente com os adjuvantes componentes de inúmeros imunobiológicos presentes no mercado, e o desenvolvimento de inúmeras reações pós-vacinais, hipersensibilidade e patologias bem estabelecidas. Levando também em consideração a participação de diversos fatores que colaboram para instauração de tais afecções, como predisposição genética a autoimunidade, exposição prolongada a agentes infecciosos, imunossupressão e fatores ambientais. Conclusão, dentre a variedade de casos que relatam autoimunidade após vacinação, existe uma diferença entre a classificação da sintomatologia apresentada e ao perdurar o período de latência dessas patologias, as tentativas de estudo epidemiológicos falham em estabelecer essa conexão. Portanto, faz-se necessário o incentivo a novas pesquisas que compreendam a ligação entre vacinas, adjuvantes e autoimunidade.

Palavra-chave: Síndrome ASIA. Autoimunidade. Adjuvante vacinal. Miofasceíte Macrofágica.

ABSTRACT

ASIA syndrome is called the set of syndromes that share a similar set of symptoms. In addition, they share the fact that they are triggered by external adjuvants, which in so-called scenarios, trigger an autoimmune response. In recent years, exposure to adjuvant compounds has been studied with the subsequent development of autoimmune diseases such as siliconosis, Gulf War syndrome (GSW), Myofasciitis Macrophagica (MM), and post-vaccinal reactions. This research aimed to identify in the literature the association between exposure to vaccine adjuvants and initiation of ASIA syndrome. It is an integrative review of the literature of qualitative approach, where they were searched in the databases Pubmed, LILACS, SCIELO and VHL, using descriptors in English: ASIA syndrome; Autoimmunity; Vaccine adjuvant; Macrophage myofasciitis. More recent articles dealing with this subject. We included: full articles, free of charge, originals, explanatory and editorial dissertations, being excluded: publications prior to 2010, and research that do not address the central themes of ASIA syndrome. This research was conducted from September to November 2020. The diagnosis of a definitive autoimmune disease and the occurrence of a fatal post-vaccination outcome were reported less frequently. Since vaccines are given to previously healthy hosts, they may never have developed immunization-free pathologies, post-vaccination reactions should be thoroughly accessed and evaluated, even if they represent a limited number of occurrences. According to the authors, the causality of autoimmunity is directly associated with the adjuvant components of numerous immunobiologicals on the market, and the development of numerous post-vaccinal reactions, hypersensitivity and well-established pathologies. Also taking into account the participation of several factors that collaborate to the establishment of such disorders, such as genetic predisposition to autoimmunity, prolonged exposure to infectious agents, immunosuppression and environmental factors. Conclusion, among the variety of cases that report autoimmunity after vaccination, there is a difference between the classification of the presented symptomatology and when persisting the latency period of these pathologies, the attempts of epidemiological study fail to establish this connection. Therefore, it is necessary to encourage new research that understands the connection between vaccines, adjuvants and autoimmunity.

Keyword: ASIA Syndrome. Autoimmunity. Adjuvant vaccine. Macrophageal myofasciitis.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Critérios sugeridos por Shoenfeld para o diagnóstico de ASIA.....	12
Quadro 2	Principais Adjuvantes utilizados e efeito orgânico.....	23
Quadro 3	Amostra do resultado das pesquisas com as bases de dados e descritores utilizados.....	25
Quadro 4	Quadro de amarrações teóricas.....	34

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AID- Doenças Autoimunes.

APC- Células Apresentadoras de Antígenos.

AR- Artrite Reumatoide.

ASIA- Síndrome Autoimune/Inflamatória Induzida por Adjuvantes.

ASO4- Adjuvant System 04.

CFA- Freund's Complete Adjuvant.

DNA- cido Desoxirribonucleico.

DTC- Doença do Tecido Conjuntivo.

DTP- Vacina Tríplice Bacteriana.

FOP- Falência Ovrica Prematura.

HBV- Vírus da Hepatite B.

HLA- Antígeno Leucocitário Humano.

HPV- Papiloma Vírus Humano.

IFA- Freund's Incomplete Adjuvant.

IGG- Imunoglobulina G.

ISCOM- Complexos Imunoestimulantes.

LES- Lúpus Eritematoso Sistmico.

MHC- Major Histocompatibility Complex.

MM- Miofascite Macrofágica.

MPL- Monophosphoryl Lipid.

PB- Brometo de Piridostgmina.

PRR- Receptores de reconhecimento padrão.

SAF- Síndrome Antifosfolipídica.

SFC- Síndrome da Fadiga Crônica.

SGG- Síndrome da Guerra De Golfo.

SNC- Sistema Nervoso Central.

SS- Síndrome de Sjögren.

UCTD- Undifferentiated Connective Tissue Disease.

VASPR- Vacina Tríplice Viral.

VOP- Vacina Oral Contra Poliomielite.

TCD4+- Linfócitos CD4+.

TH2- T Helper 2.

TLR- Receptores toll-like.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 OBJETIVOS	8
2.1 OBJETIVO GERAL.....	8
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	9
3.1 SISTEMA IMUNOLÓGICO E DOENÇAS AUTOIMUNES.....	9
3.2 SÍNDROME ASIA	10
3.4 MIOFASCEÍTE MACROFÁGICA	14
3.5 SILICONOSE.....	16
3.6 TIPOS DE ADJUVANTES.....	18
4 METODOLOGIA.....	24
4.1 TIPO DE ESTUDO	24
4.2 LOCAL/ PERÍODO	24
4.4 COLETA DE DADOS	26
4.5 ANÁLISE DE DADOS	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	28
5.1 IMUNIZAÇÃO E REAÇÕES PÓS VACINAIS	28
5.2 ADJUVANTES VACINAIS E AUTOIMUNIDADE	29
6 CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

A síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes (ASIA) ou síndrome de Shoenfeld, tornou-se conhecida através da síndrome da guerra do golfo (SGG), a qual foi responsável por debilitar centenas de veteranos em operações no deserto, a SGG não apresentava correlação com a exposição a armas químicas e sim com desequilíbrio imunológico causado pelo regime vacinal, onde todos os veteranos foram submetidos a exposição dos mesmo na fase preparatória para o conflito, e configura características singulares da síndrome ASIA (CARVALHO; BARROS, 2010).

As diversas e enigmáticas condições autoimunes, datadas em um diferente e longo espaço de tempo, atualmente são consideradas como uma única síndrome, a síndrome ASIA. Para além disso, estas condições têm em comum o fato de serem desencadeadas por um conjunto de diferentes adjuvantes ou substâncias que despoletam uma resposta imunológica (RIBEIRO, 2013).

Nos últimos anos alguns quadros patológicos têm sido relacionados a exposição pregressa à adjuvantes como Siliconose, Síndrome da Guerra do Golfo (SGG), Miofascíte Macrofágica (MM) e reações adversas pós-vacinais. A sintomatologia semelhante das afecções em todos os quadros fortalecem a ideia de que os mesmos vêm de um denominador comum, a síndrome ASIA (VERA-LASTRA et al, 2012).

Como adjuvantes tem-se a compreensão do agrupamento de vários fatores genéticos e ambientais referidos como indutores de autoimunidade, testados em diferentes tipos de animais, são utilizados na indústria farmacêutica para fomentar e baratear os custos de vacinas, resultando no desencadeamento de doenças inflamatórias e autoimunes em humanos geneticamente predispostos (MATTOS, 2018).

As doenças autoimunes (AID) resultam da interação genética e ambiental. Pertinente aos fatores ambientais vale salientar a importância de identificar critérios nos pacientes que ocupam um papel casual na progressão dessas doenças. Fatores ambientais que concernem a síndrome ASIA são: escaleno, óleo obtido na natureza de tecido de tubarão é um dos principais adjuvantes das vacinas anti-influenza disponíveis no país, associado a SGG; hidróxido de alumínio ligado a fenômenos pós-vacinais e MM; e silicone a siliconose. Além destes existe a participação de óleos minerais: guaiacol (metoxifenol) e gadital de iodo e óleo mineral estão associados a novos modelos de ASIA (VERA-LASTRA et al, 2013).

De acordo com Hilário (2019), a forma de contato com esses componentes adjuvantes pode ocorrer de forma inconsciente ou arbitrária. Entretanto, dá-se a contribuição genética para o desenvolvimento da síndrome ASIA, na qual grande parte da população mostra-se alheia a maneira como ocorre a síndrome em questão, sua sintomatologia, prognóstico e tratamento.

O despertar da pesquisadora sobre a temática em questão, deu-se em detrimento a escassez de periódicos que abordem o referido tema, notou-se a importância de pesquisar a respeito da atuação genética individual que corrobora para o desenvolvimento de doenças autoimunes, assim como, a contribuição de fatores externos, adjuvantes vacinais, procedimentos com fins estéticos e patógenos infecciosos e como é o papel do profissional Enfermeiro frente a um paciente que apresente reações autoimunes relacionadas a síndrome ASIA.

Esse levantamento de dados pode agregar valores para o entendimento da síndrome ASIA e auxiliar profissionais da área da saúde a tornarem-se conhecedores da síndrome referida e viabilizar a possível identificação de pacientes com maior probabilidade a desenvolverem doenças autoimunes após exposição a componentes vacinais e outros adjuvantes. O apontamento da pesquisa permite maior visibilidade e compreensão dos profissionais e acadêmicos da área de saúde, além de encorajar novas pesquisas que abordem a temática.

É considerável ressaltar as características fisiopatológicas dos portadores de ASIA, assim como sua prevalência sobre pessoas já susceptíveis a afecções autoimunes, e primordialmente, a contribuição para erudição direta e explícita entre adjuvantes presentes em vacinas e o desenvolvimento de uma síndrome recém descoberta.

O presente estudo tem por intuito contribuir com a expansão do conhecimento científico sobre a síndrome que recentemente tem ganhado espaço dentre pesquisadores imunológicos, trazendo à tona a questionável participação de componentes adjuvantes contidos em vacinas, na instauração comprobatória de síndrome ASIA.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a participação de componentes adjuvantes contidos em vacinas, na instauração da síndrome ASIA.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar na literatura a etiologia, manifestações clínicas e afecções relacionadas a síndrome ASIA.
- Inferir a predisposição genética e fatores exógenos como desencadeadores à doença autoimune.
- Clarificar em favor a diligência com componentes presentes em vacinas, que são capazes de causar danos à saúde seja a curto ou longo prazo.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 SISTEMA IMUNOLÓGICO E DOENÇAS AUTOIMUNES

O sistema imunológico é o principal mecanismo de defesa fisiológico do corpo humano, constituído por uma rede de órgãos, células e moléculas, tendo por objetivo manter a homeostase do organismo, atuando no combate de patógenos e agentes infecciosos. Seus mecanismos compreendem barreiras físicas, químicas e biológicas, componentes celulares e moléculas solúveis. As idiopatias autoimunes decorrem do reconhecimento e ataque de antígenos próprios por perda ou falha da auto tolerância (MESQUITA et al, 2010).

As doenças autoimunes (AID) acontecem corriqueiramente, impondo uma carga significativa de morbimortalidade na população atingida. Estas podem ser específicas de cada tecido, como podem ser sistêmicas, afetando diversos conjuntos de células. A autoimunidade é desencadeada por uma série de fatores e eventos moleculares, cujo mecanismos subjacentes à resposta autoimune que recentemente estão sendo identificados (RAY et al, 2012).

Conforme alguns estudos, as células imunológicas encontram-se nos órgãos: timo, baço, pele e intestino. As mesmas realizam a distinção de antígenos exógenos ou endógenos, através de um mecanismo de reconhecimento na superfície de células imunocompetentes, nomeadas de linfócitos B e T, juntamente aos linfócitos, atuam células subjacentes, neutrófilos, naturais killer e leucócitos polimorfonucleares, semelhantes aos mediadores solúveis como citocinas que desempenham uma função crucial na resposta imunitária (PAGE; TOIT; PAGE, 2011).

Em determinados cenários ocorre um desvio da funcionalidade habitual do sistema imunológico, onde agentes não-infecciosos são capazes de ativar a resposta imune hiperativa, uma vez que os mecanismos de defesa são capazes de causar danos teciduais e doenças. O termo “Doença autoimune” surgiu na segunda metade do século XX, buscando detectar a etiologia de doenças que não tinham causas exógenas (GEOVANNI; CORRÊA; MOZART, 2009).

O fator primordial para a eclosão de uma doença autoimune é a predisposição genética, estando relacionada a determinados alelos antígenos leucocitário humano (HLA). Entretanto, associado à predisposição genética, são divisados fatores ambientais, os mesmos trazem consigo uma grande variedade de situações que corroboram para respostas imunitárias e crises agudas. A exposição a metais tóxicos, como o mercúrio, cádmio, chumbo, arsénio, alumínio, níquel e outros metais pesados, tem sido apontado como provável contribuinte para reações

autoimune, considerando que os metais pesados ativam também autoanticorpos. Anteriormente, fora descoberta uma possível correlação entre doenças autoimunes e administração de vacinas/imunizações (PAGE; TOIT; PAGE, 2011).

3.2 SÍNDROME ASIA

Os autores Yehuda Shoenfeld e Agmon-Levin descreveram uma nova entidade clínica designada como “Síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes” ASIA. Esta entidade tinha como pontos indispensáveis a necessidade de critérios singulares bem estabelecidos para seu diagnóstico. O mesmo denota uma série de sinais e sintomas comum nas suas manifestações clínicas: artralgia, mialgia, fadiga crônica e comprometimento cognitivo, assim como a presença de autoanticorpos circulantes intrinsecamente ligados a exposição a fragmentos infecciosos com propriedades imunológicas (LOYO et al, 2013).

Conforme Watad et al (2017), Os adjuvantes são substâncias capazes de fomentar respostas autoimunes em diversos tipos de mecanismos de ação, tais como: alteração do sistema imunológico do hospedeiro, ativação policlonal das células B, efeitos na imunidade celular, células imunorreguladoras, anticorpos induzidos por vírus e aceleração da imitação molecular.

A síndrome ASIA compreende diferentes condições clínicas, síndrome da Guerra do Golfo, Miofascíte Macrofágica, reações pós-vacinais e siliconose. As quatro entidades apresentam-se semelhantes em sua forma clínica, manifestando miosite, mialgia, astenia, artrite, fraqueza muscular, fadiga crônica, distúrbio do sono e disfunções cognitivas. Além disso, essas manifestações apresentam igualmente o fato de serem desencadeadas por um conjunto de diversos adjuvantes ou substâncias que geram uma reação imunitária (HILÁRIO, 2019).

A síndrome de Sjögren (SS) é uma patologia inflamatória autoimune sistêmica crônica que envolve glândulas exócrinas, apontada como parte do espectro na síndrome ASIA. Curiosamente, a SS e ASIA compartilham de propriedades similares. Inicialmente, foi proposto um mecanismo patogênico compartilhado, que envolve uma falha na homeostase do sistema imunológico, com proliferação de células B, produção de citocinas e infiltrações de tecidos. Por fim, relacionaram a administração de vacinas e o silicone como possíveis causas da SS. A descoberta da confluência destas circunstâncias auxiliará na compreensão e manejo adequado para ambas condições (COLOFRANCESCO; PERRICONE; SHOENFELD, 2016).

Dentre as inúmeras condições que compreendem a síndrome ASIA, existe a doença indiferenciada do tecido conjuntivo (UCTD), indivíduos portadores dessa patologia apresentam uma sintomatologia análoga a síndrome em questão, aludindo a ideia de que a exposição prévia a adjuvantes comporta-se como gatilho também para UCTD. Um estudo de caso-controle sobre exposições ambientais mostrou que os pacientes com UCTD foram majoritariamente mais expostos a vários adjuvantes (vacinas, implantes metálicos, proximidade de fábricas e fundições de metais) do que controles saudáveis de acordo com a idade e o sexo (SCANZI et al, 2017).

Indivíduos portadores de genes susceptíveis a doenças autoimunes, em situações específicas, podem apresentar modificações entre a interação molecular imunológica e antígenos microbianos, transformando a resposta defensiva em uma resposta autoimune. Os mesmos pacientes com tal predisposição estão propensos a exibirem manifestações tardias e apresentam maior probabilidade de desenvolverem ASIA (WATAD et al, 2018).

De acordo com o prospecto de Israeli et al, (2009) os fatores ambientais desempenham um papel central na evolução de doenças autoimunes. A exposição a substâncias adjuvantes imunes, como silicone, sais de alumínio e adjuvante de Freund contido em vacinas, também como óleos minerais, colágeno e ácido hialurônico, usados em diversos cosméticos e implantes metálicos, está sendo avaliada a participação dos adjuvantes previamente citados com a evolução de patologias imunomediadas.

Entre os fatores fulcrais para a progressão da síndrome ASIA estão a predisposição genética e a exposição a determinadas substâncias, como adjuvantes presentes em vacinas. Tratante da administração de vacinas está sendo comprovada a participação da vacina contra papiloma vírus humano (HPV) como um gatilho para a aparição de afecções autoimunes, podendo desencadear distúrbios endócrinos imunomediados, tendo como exemplo a falência ovárica prematura (FOP) recentemente três casos de FOP após imunização com a vacina contra o HPV (WATAD et al, 2018).

Os três pacientes preencheram os critérios para a síndrome ASIA sugeridos por Shoenfeld e Agmon-Levin (2011). Eles descreveram três jovens, previamente saudáveis e com desenvolvimento sexual normal, que receberam três administrações da vacina quadrivalente contra o HPV. Os pacientes apresentaram sintomas gerais, incluindo náuseas, dor de estômago, sensação de peso e queimação no braço injetado, cefaleia, insônia, artralgia, depressão, ansiedade e dificuldade de concentração e, em seguida, apresentaram amenorreia dentro de

aproximadamente 10 meses, 2 anos e 10 anos após a primeira dose. Tireoidite autoimune e diabetes tipo 1.

A falência ovariana (FOP) consiste no hipogonadismo hipergonadotrófico associado a amenorreia e hipoestrogenismo em mulheres com idade inferior a 40 anos. Referente as causas desta patologia ainda permanecem indeterminadas, tornando-se empecilho para um diagnóstico dirigido e um tratamento eficaz. A FOP apresenta-se de forma primária (causas genéticas e autoimunes) de forma secundária (causas iatrogênicas e infecciosas). Acredita-se que a etiologia genética representa mais de 40% das causas, no entanto até ao momento foram propostos vários genes candidatos mas nenhum tem uma prevalência que justifique a sua identificação no diagnóstico etiológico (SIMÕES, 2015).

Pacientes avaliados como supostos portadores da síndrome ASIA deviam atender a pelo menos dois critérios maiores ou um critério maior acompanhado de dois critérios menor para que seja confirmado o diagnóstico (Quadro 1). Considerando plausíveis apenas a exposição ao adjuvante suspeito apenas dez anos antes ao início das manifestações clínicas (WATAD et al, 2018).

Quadro 1 - Critérios sugeridos por Shoenfeld para o diagnóstico de ASIA.

Critérios sugeridos por Shoenfeld para o diagnóstico de ASIA	
Critérios Maiores	
<ul style="list-style-type: none"> • Exposição a um estímulo externo (infecção, vacina, silicone, adjuvante) anterior às manifestações clínicas • Aparecimento de manifestações clínicas “típicas”: <ul style="list-style-type: none"> • Mialgias, miosite ou fraqueza muscular • Artralgia e/ou artrite • Fadiga crônica, sono não reparador ou distúrbios do sono • Manifestações neurológicas (especialmente associadas a desmielinização) • Défice cognitivo, perda de memória • Febre, boca seca • Melhoria após remoção de agente causador. • Biópsia típica de órgãos envolvidos. 	
Critérios Menores	
<ul style="list-style-type: none"> • Aparecimento de autoanticorpos ou anticorpos contra o adjuvante suspeito. • Outras manifestações clínicas (ex: síndrome intestino irritável). • HLA específico (ex: HLA DRB1, HLA DQB1). • Envolvimento de uma doença autoimune específica (ex: esclerose múltipla, esclerose sistêmica). 	

Fonte: WATAD et al, 2017.

Uma pesquisa realizada por O vera-lastra et al (2012), demonstra que desde de 2011, 4.479 casos de ASIA foram relatados, entre eles 305 foram considerados graves, sendo a maioria desses casos voltados a posterior administração de vacinas contra o vírus da Hepatite B (BHV), HPV e Influenza Sazonal.

Levando em consideração a provável etiologia vacinal, a administração de vacinas poderia ser colocada em causa, porém dada a baixa prevalência dos casos de síndrome ASIA e a grande segurança das vacinas, a indicação para vacinar permanece em primeiro plano (PERRICONE; ALESSANDRI; VALSELINI, 2011).

3.3 SÍNDROME DA GUERRA DO GOLFO

A síndrome da guerra do golfo (SGG) é uma condição que foi descrita a partir de 1889 em veteranos de conflitos no deserto, que não sofriam de doenças reumáticas crônicas, porém, apresentavam sintomas clássicos dessas patologias. Dentre os quais: mal-estar, mialgia, artralgia, distúrbio cognitivo, ataxia, cefaleia, febre, diarreia, exantema, disfunção urinária, distúrbios sudoreicos, distúrbios gastrointestinais e do sono. Além destes, extrema sensibilidade química e incomplacência a odores. A fadiga crônica é o principal sintoma dessa síndrome, bem como da MM (ISRAELI, 2012).

A etiologia da SGG ainda é um assunto implexo, a partir de vários estudos de revisões e análises epidemiológicas observou-se a exposição desses veteranos a uma série de fatores de riscos prejudiciais ou com potencial de danos a longo prazo, produtos químicos, pesticidas como produtos orgânicos fosforados, repelentes de insetos cutâneos, substâncias químicas como o brometo de piridostgmina (PB) baixa porcentagem de resíduos de guerra química, múltiplas vacinas em combinação, urânio empobrecido e outros fatores (RIBEIRO, 2013).

De acordo com Israeli (2012) em razão a vacinação em massa a SGG possivelmente era resultado de uma resposta imune crônica, ocasionada por adjuvantes, quadro clínico este que fora associado anteriormente a síndrome da fadiga crônica e a fibromialgia. Todavia, Peakman, (2012) era contraio a polarização de uma resposta imune em direção a outra, porém, reconheceu que associação de múltiplas vacinas permanecia como fator etiológico da SGG.

Houveram uma diversidades de casos com aparecimento de autoanticorpos e sintomas da doença após a exposição à adjuvantes, não apenas com próteses de silicone, como também

um efeito colateral muito raro da vacinação, assim como na SGG e MM. O grupo de adjuvantes não engloba apenas, silicone, sílica, escaleno ou alumínio, mas também componentes da tinta utilizados para tatuagem. (TOLARCZYK; KEREBIS; BRZOSKO, 2016).

O desenvolvimento de doenças autoimunes dependem de uma série de fatores predisponentes para seu desenvolvimento, com isso os benefícios da vacinação para população em geral está clara, e o risco de eventos adversos graves após a imunização e o risco é incomparavelmente menor do que o risco de desenvolver uma doença específica e suas complicações, também para pacientes com afecções autoimunes comprovadas. Ao longo da Guerra do Golfo as vacinas disponíveis eram a de Anthrax, a qual era administrada num regime de seis doses e incluía os adjuvantes de alumínio e escaleno (TOUBI, 2012).

Em conformidade com os pesquisadores Vera-lastra et al (2013), tentaram determinar a correlação entre os sintomas da SSG apresentados por veteranos e a presença de autoanticorpos contra o adjuvante escaleno, concluindo que a maior parte dos soldados sintomáticos possuía anticorpos contra o escaleno, sem sinais e sintomas da SSG, pois os mesmos não apresentavam anticorpos antagonistas ao escaleno.

3.4 MIOFASCEÍTE MACROFÁGICA

A Miofasceíte Macrofágica (MM) foi descrita por inúmeros miopatologistas como uma doença muscular inflamatória autoimune incomum, com aparecimento por volta dos 43 anos de idade, que afeta de igual modo o sexo masculino e feminino. A sua etiologia é resultante da persistência no tecido muscular, por um prolongado período de tempo, de hidróxido de alumínio derivado de uma vacina, na região onde ocorreu a imunização prévia (HILÁRIO, 2019).

A MM é uma condição inflamatória relacionada a injeções intramusculares contendo fragmentos de alumínio. Clinicamente caracterizada por distúrbios reumatológicos mialgia, fraqueza e fadiga crônica. Histologicamente por agregados de macrófagos com inúmeros grânulos biofílicos, periódicos e ácidos-Schiff (PAS), resistentes a diástase, positivos para a diástase que penetram através do peri e endomísio sem provocar danos substanciais à miofibrila. O diagnóstico definitivo de MM requer demonstração de alumínio nesses macrófagos (CHKHEIDZE et al, 2017).

Levando em consideração que a MM é uma das quatro condições que compõe a síndrome ASIA, a mesma pode ser incitada por adjuvantes vacinais, por um período prologando

no local da imunização, mais precisamente a vacina contra hepatite B, e em menor escala a vacina contra hepatite A e toxóides tetânicos. O intervalo desde o diagnóstico histopatológico e a imunização é de 33 meses a 8 anos (SANTIAGO et al, 2015).

Em consonância com Santiago et al, (2015) em torno de 15 a 20% dos diagnósticos de MM, são constatados doenças imunes preexistentes, tais como Lúpus eritematoso sistêmico (LES), Tireoidite de Hashimoto, Síndrome de Sjögren, Síndrome antifosfolipídica (SAF) e Artrite reumatoide (AR).

As manifestações clínicas compreendem a sintomatologia similar a síndrome da fadiga crônica (SFC), especialmente artromialgias difusas, fraqueza muscular, fadiga crônica, dificuldades cognitivas que afetam tanto a atenção quanto a memória. Para seu diagnóstico comumente é realizada uma biopsia muscular, procedimento invasivo, o qual não se adequa para investigação de rotina, mas é uma ferramenta eficaz para a detecção de macrófagos persistentes contendo alumínio, juntamente com os sintomas descritos acima, é sustentado o diagnóstico de MM (RAGUNATHAN-THANGARAJAH et al, 2013).

Em um estudo realizado por Rangunathan-Thangarajah et al (2013), alcançaram a perspectiva de que a maioria dos pacientes imunizados com vacinas compostas por alumínio, não possuíam MM de longa durabilidade em sua musculatura, entretanto a prevalência de MM em pacientes com artromialgia após a imunização era significativa. Para além disso, foram constatadas alterações em pacientes com MM, os mesmos têm mais disfunções do sistema nervoso central (SNC) e menos pontos de sensibilidade fibromiálgicos, comparados a pacientes saudáveis.

A predisposição genética como fator contribuinte para a instalação da MM, é uma das explicações para a vasta quantidade de vacinas efetuadas contendo adjuvantes imunomediados e o número limitado de casos de MM, outras explicações são o envolvimento de drogas, fatores ambientais e tóxicos (SANTIAGO et al, 2015).

Foi elucidada uma das razões para o aparecimento recente de MM, o fato da utilização da via intramuscular a partir dos anos 90, onde até então utilizava-se a via subcutânea para vacinação. Muito embora, foram detectados na França inúmeros casos desta afecção, que levou as seguintes questões de possíveis explicações para tais fenômenos, a existência de extensos programas de imunização em meados do século 90, e a utilização preferencial para a coleta da biopsia no músculo deltoide, quando em outros países dar-se preferência à musculatura do bíceps braquial e quadríceps (GHERARDI et al, 2015).

Em concordância com Hilário (2019), a excelência das vacinas, relativa a eficácia e segurança para a população é notória. Contudo, foram observados efeitos adversos, comprovou-se a possível existência entre a relação entre o uso de vacinas contendo hidróxido de alumínio com compostos vacinais e o surgimento da MM.

Esta relação casual foi estabelecida com base em quatro diferentes argumentos: o primeiro deles são as lesões histológicas encontradas apenas nos músculos deltoides esquerdos, o qual é o local de primeira escolha para administração em adultos, segundo fato foi a constatação através de estudos de espectrometria por raio x, ou microanálise nuclear e absorção atômica, revelaram que grânulos encontrados no interior de macrófagos eram compostos de hidróxido de alumínio, posterior a isto mostrou-se que a maior parte dos pacientes recebeu uma ou mais vacinas contendo o hidróxido de alumínio, e por fim o adjuvante em questão replica as lesões histológicas em animais (GHERARDI et al, 2015).

3.5 SILICONOSE

A patologia em questão, trata-se de uma reação tecidual fibrosante, apresentando sintomatologia sistêmica de caráter geral, assimilando-se a forma limitada da esclerodermia. A possível associação da siliconose com reações sistêmicas deu-se a partir da sugestão que, conforme a degradação da prótese suas partículas não inertes migrariam e se fixariam envolta a cápsula bem como ao organismo, potencialmente desencadeando uma interação com o sistema imunológico e posteriormente fenômenos autoimunes (HAJDU; AGMON-LEVIN; SHOENFELD, 2011).

O silicone foi motivo de debate há muitos anos e foi apontado como um material biológico inerte, incapaz de induzir reações imunes no corpo humano. Portanto, ele tem sido utilizado em muitos dispositivos médicos nos últimos 60 anos, incluindo implantes mamários de silicone e salinos, implantes articulares, válvulas cardíacas artificiais, lentes intraoculares. No entanto, uma possível associação entre exposição ao silicone e doenças autoimunes tem sido relatada em muitos estudos que demonstram o desenvolvimento de esclerodermia e outras doenças do tecido conjuntivo (DTC), doenças autoimunes e autoanticorpos em pacientes submetidas a implantes mamários de silicone. Manifestações clínicas aprimoradas após a extração de implantes sustentam a relação entre silicone e autoimunidade (WATAD et al, 2018).

Após a colocação da prótese ocorre a formação de uma capsula fibrosa envolto a mesma, como uma resposta inflamatória esperada, contra um corpo estranho grande demais para ser fagócitos pelos macrófagos. Ocorre circundo a prótese um processo denominado como “sangramento”, por meio da membrana elastomérica do implante para os tecidos subjacentes, mesmo que não ocorra rotura da mesma, este processo intensifica-se como decorrer do tempo e amplia a resposta inflamatória local (LIDAR et al, 2012).

Existem evidências que revelam a migração de partículas do silicone para gânglios linfáticos, o que pode levar para além da resposta inflamatória local, a gênese de tumores e doenças imunomediadas (SPECK-HERNANDEZ; MONTOYA-ORTIZ, 2012).

Em conformidade com o estudo realizado por Colaris et al, (2017) foram comparadas 100 pacientes portadoras da síndrome ASIA, devido a síndrome da incompatibilidade de implante de silicone, diagnosticada em 2014 em Maastricht na Holanda, com cem pacientes históricas com doença da mama adjuvante diagnosticada no Baylor college of medice, Houston, EUA. As manifestações clínicas entre as coortes de Maastricht e Baylor college foram comparáveis. Observou-se a persistência nas manifestações clínicas da doença, artralgia, mialgia, alterações cognitivas e pirexia. Com isso, não foram constatadas grandes mudanças na síndrome da incompatibilidade de silicone há três décadas até os dias atuais, apesar dos principais constituintes do implante de silicone terem sido substituídos nas últimas cinco décadas, o silicone permaneceu como adjuvante que pode “sangrar” e subsequentemente pode ser um estímulo ao sistema imunológico.

No ano de 1998 já haviam 290 casos descritos como doenças do tecido conjuntivo associadas a implantes mamários, muitos dos quais eram esclerodermia, inúmeros casos continuaram a surgir. Em exemplo disso temos os quatro casos abordados por Levy et al. (2009), em mulheres pós implante de prótese de silicone, ou o caso de morfeia numa mulher de 56 anos descrito por Kivity et al (2012), dois anos e meio após implantes mamários.

Conforme Jara et al, (2012) uma paciente com doença de Still diagnosticada aos 11 anos de idade, que após se submeter a uma cirurgia estética com introdução de implantes mamários aos 22 anos e desenvolveu um síndrome lúpus-like transitório, ocorrendo uma ativação severa da doença de Still aos 25 anos. Após remoção das próteses mamárias o quadro clínico melhorou. Na maioria dos casos ocorreu uma reativação severa da doença de Still, tendo-se desenvolvido uma coagulopatia disseminada intravascular nos casos em que os implantes mamários não foram removidos.

Em estudo realizado por Maijeres et al, (2013) objetivaram coletar uma coorte de mulheres com implantes mamários e sintomas sistêmicos inexplicáveis para identificar um possível padrão e correlacioná-lo a síndrome ASIA. No período de 2012 a 2013, 80 mulheres foram incluídas no estudo, das quais 75% relataram alergias preexistentes ao implante mamário, após um período de anos livre de sintoma, apresentaram-se sintomas sistêmicos como fadiga, neurastenia, mialgia, artralgia e rigidez matinal. Todas tinham pelo menos ≥ 3 manifestações clínicas da síndrome ASIA. Após o explante, 36 a 52 mulheres relataram uma redução significativa dos sintomas.

Os autores Shoenfeld e Agmon-Levin (2010), denotaram uma associação de um conjunto de sinais e sintomas que não preenchem as lacunas de doenças do tecido conjuntivo específica e implantes de silicone mamários sendo conhecido como siliconose. Portanto, acredita-se em um aumento estatístico significativo em diversos sinais e sintomas relacionados a próteses, tais como mialgias, dores articulares, fadiga anormal, anomalias cutâneas, febre inexplicável, cefaleias, disfunções cognitivas, depressão entre outros.

Contudo, segundo Ribeiro (2013) na literatura não há comprovação significativa da participação de próteses mamárias de silicone com as doenças relacionadas ao tecido conjuntivo, denominada esclerodermia.

4.6 TIPOS DE ADJUVANTES

Compreende-se como definição de adjuvantes a propulsão causada por as substâncias a fim de incrementar a resposta imune específica ao antígeno, buscando preferencialmente que tais composto não ocasionem uma hiperatividade autoimune por si só (HILÁRIO, 2019).

Os adjuvantes ativam respostas imunes interferindo tanto na resposta inata como adaptativa e podem alterar a forma de apresentação do antígeno ou atuar como imunopotenciadores, influenciando tanto na magnitude quanto a qualidade da resposta imune adaptativa (SHOENFELD E AGMON-LEVIN, 2011).

Os efeitos de ação dos adjuvantes procedem de diversos prospectos de ação: (RIBEIRO, 2013).

- Impulsão dos antígenos gradativamente, consequência da proteção física que lhe proporcionam. Dado ao aumento do tempo de exposição do sistema imune aos antígenos, levando ao aumento da produção de células B e T, bem como uma resposta severa.

- Propiciar a translocação dos antígenos até os gânglios linfáticos, onde podem ser fagocitados pelos linfócitos T.
- Ampliam a hiperatividade no local de inoculação, com libertação de quimiocinas que induzem a liberação de citocinas inflamatórias ocasionado no recrutamento das células B e T para a região de inoculação.
- Ativam o sistema imune inato através da sua função potencializadora, por meio da interação com receptores de reconhecimento padrão.

Os adjuvantes estimulam o sistema imune interferindo tanto com o sistema inato, quanto com o adaptativo. Desta forma desenvolvem um potencial para aumentar também as respostas imunitárias em pacientes idosos e imunocomprometidos. Tais imunocomponentes são capazes de aumentar, intensificar e prolongar a resposta imunológica específica ao antígeno das vacinas sem reter seu próprio efeito antigênico específico (WATAD et al, 2017).

Nos últimos 90 anos diversos adjuvantes vem sendo desenvolvidos e testados para serem utilizados como adjuvantes de vacinas, porém muitos desses adjuvantes não tenham sido aprovados para uso em vacinas humanas, já que não atendem os critérios básicos para sua anuência, devem ser não tóxicos, biodegradáveis, acessíveis e que não apresentem interação alguma com seu antígeno. Sendo assim poucos são os adjuvantes disponibilizados para o uso humano (Quadro 2) (OLAFSDOTTIR; LINDQVIST; HORANDI, 2015).

Os adjuvantes são classificados conforme seus respectivos mecanismos de ação: adjuvantes inorgânicos, orgânicos e outros como adjuvantes biológicos. Entre eles sais minerais, emulsões oleosas, complexos imunoestimulantes (ISCOM), derivados bacterianos, adjuvantes carboidratos, lipossomas, citocinas, partículas similares a vírus e adjuvantes poliméricos de micropartículas (VAN ALAST et al, 2017).

- Adjuvantes inorgânicos

Sais minerais- Como exemplo de sais minerais, usados em formulações, mostram-se o hidróxido de alumínio e o fosfato de cálcio. Resumidamente os sais de alumínio originam uma inflamação no local de aplicação da vacina, ativando e atraindo células da resposta imune inata, como monócitos ou células dentríticas, as quais ampliam a ação de células T CD4+ nativas, específicas do antígeno. As referidas propriedades físico-químicas (tamanho, forma e cristalinidade) do alumínio afetam significativamente a sua atividade adjuvante (LI X et al, 2017).

Os adjuvantes de alumínio impulsionam, essencialmente, a imunidade humoral, ao fornecer células Th2 que ajudam as células B foliculares resposta adequada para antígenos extra

celulares. Uma adversidade relatada entre os sais de alumínio é a sua capacidade de induzir inflamações e estimar a produção local de eritema, granuloma, nódulos subcutâneos e hipersensibilidade ao toque. Atualmente são utilizados nas vacinas contra o tétano, hepatite A, hepatite B, HPV, Haemophilus influenza B, infecções pneumocócicas e meningocócicas e antraz (CHKHEIDZE et al, 2017).

- Hidróxido de Alumínio- É considerado recentemente como o adjuvante mais eficaz reconhecido há várias décadas, além de ser tido como o mais seguro para o uso humano, licenciado pela United States Food and Drug Administration. Este agente é responsável pela ativação de células dendríticas, macrófagos e linfócitos (SANTIAGO et al, 2015).
- Oxidróxido de alumínio- Consiste em cristais similares a agulhas, que forma agregados no tamanho de micrometros em condições fisiológicas. As partículas de oxi-hidróxido de alumínio agregadas têm uma grande área superficial com uma carga superficial positiva em pH neutro (DANIELSSON; SANDBERG; ERIKSSON, 2018).
- Hidróxifosfato de alumínio- É considerado um amorfo, transformando nano partículas em placas de diâmetro de 50nm, que agregam e formam partículas do tamanho de um micrômetro fracamente unificadas sob condições fisiológicas. As partículas agregadas de hidróxifosfato de alumínio têm uma grande área de superfície em pH neutro; no entanto, a carga superficial é negativa e, portanto, oposta à carga em comparação com as partículas de oxidróxido de alumínio (DANIELSSON; SANDBERG; ERIKSSON, 2018).

Os adjuvantes de alumínio continuam sendo vastamente utilizados como propulsores em vacinas e imunoterapias. Algumas pesquisas procuraram elucidar e correlacionar o oxidróxido de alumínio e o hidróxifosfato de alumínio com as respostas biológicas observadas após a vacinação. A dissolução aumentada e potencialmente a geração de alumínio no ambiente lisossômico foram correlacionadas positivamente com um aumento da mortalidade celular “in vitro”, potencialmente gerando uma maior resposta inflamatória no local da injeção simulada (MOLDE; SHARDLOW; EXLEY, 2016).

Os principais mecanismos de regulação de genes epigenéticos incluem metilação do DNA e modificação de histonas. Nesses casos, a expressão gênica é modificada sem envolver alterações na sequência do DNA. O alumínio é conhecido por ter um perfil genotóxico, capaz de causar alterações no DNA e efeitos epigenéticos (VERA-LASTRA et al, 2013).

Com o decorrer dos anos, à custa de pesquisas referidas a adjuvantes, deixaram-se de lado a hipótese do mecanismo de ação do alumínio ocorrer em virtude da adsorção do antígeno ao adjuvante, facilitando a apresentação do antígeno, simultaneamente a formação de um

depósito do antígeno no local da aplicação vacinal, estendendo a exposição do antígeno ao sistema imunológico (PERRICONE; ALESSANDRI; VALESINI, 2011).

Atualmente esse mecanismo é considerado improvável, pois: poucas horas depois da aplicação, o antígeno se difunde e migra para longe do local da injeção; a meia-vida do antígeno “in situ” não aumenta, devido à administração do antígeno adsorvido em adjuvante de alumínio; a magnitude da resposta imune não se dá por meio do adjuvante remanescente no local da aplicação; nódulos formados por fibrina induzidos por adjuvantes de alumínio, não são indicadores de resposta imunológica efetiva (DANIELSSON; SANDBERG; ERIKSSON, 2018).

Emulsões- Resultado da mistura de diferentes óleos em água, como óleos minerais, vegetais e animais. Estão presentes em fórmulas vacinais na medicina veterinária. Adjuvante completo de Freund (CFA), IFA e pristano são exemplos de adjuvantes dessa categoria (ISRAELI E, 2009).

- **Adjuvantes Biológicos**

Essa classe de adjuvantes corresponde a produtos bacterianos ou análogos sintéticos, exemplo disso é o monofosforil lipídico A (MPL) oligonucleotídeos, lipoproteínas e toxoídes bacterianos. Tratam-se de potentes ativadores da resposta imune inata. Algumas citocinas e hormônios endógenos podem funcionar como indutores de inflamação (RIBEIRO, 2013).

- **Adjuvantes Novos**

MF 59 e ASO4- São adjuvantes recentemente desenvolvidos para uso em humanos. Até o momento não houveram comprovações suficientes entre vacinas compostas por adjuvantes e o aparecimento de doenças autoimunes, portanto, a presença de MF 59 na vacina contra influenza quanto, o ASO4 nas vacinas contra HPV e hepatite B ainda são recomendadas. Correspondem a emulsão formada entre escaleno em água. Promovem tanto a resposta celular quanto a humoral (RIBEIRO, 2013).

MF 59- É um nano-adjuvante, capaz de produzir uma resposta mista em humanos e animais, com anticorpos IgG1 e IgG2 específicos para o patógeno apresentado. Apresentou maior eficácia na produção desses anticorpos e na indução da resposta imune por CD4+. O MF 59 pode atuar em macrófagos, monócitos e granulócitos, que induzem a secreção de diversos quimiocinas e as mesmas recrutam várias células imunológicas do sangue para os tecidos periféricos (HILÁRIO, 2019).

MF59 e ASO3 – São constituídas por uma emulsão formada pela mistura do escaleno em água. Provendo tanto a resposta humoral como celular (HILÁRIO, 2019).

Adjuvantes agonistas do TLR- São modelos de ASO2, o qual é resultado da emulsão de MPL e QS-21 e ASO4 é a combinação de MPL e sais de alumínio. Foi o primeiro adjuvante TLR licenciado (DUTHIE et al, 2011).

QS-21, os ISCOMs e Advax- São constituídos por saponinas, derivadas de plantas e são responsáveis por ampliar consideravelmente a resposta imunológica. Os mesmos ativam a resposta humoral das células T, otimizando também a captação, processamento e apresentação de antígenos por parte das APC's (RIBEIRO, 2013).

Virossomas- Conforme Israeli (2009), foram desenvolvidos nos últimos vinte anos através da melhoria do modelo dos lipossomas, partículas muito utilizadas para o transporte de antígenos, também como a sua incorporação na sua membrana de hemaglutininas e neuramidases do vírus influenza, as mesma são responsáveis por direcionar e auxiliar o encontro dos virossomas com as APC's, conduzindo a liberação dos antígenos transportados por as mesmas, contribuindo para o processamento e apresentação na molécula MHC I, produzindo uma resposta natural. O mesmo faz parte dos adjuvantes vastamente utilizados na atualidade, retratados no quadro 2.

Quadro 2- Principais Adjuvantes utilizados e efeito orgânico.

Adjuvante	Classe	Componente	Mecanismo de ação	Vacinas
Adjuvantes licenciados				
Alumínio	Sais minerais de alumínio	-Sulfato de hidróxifosfato de alumínio. -Óleo de esqualeno. QS-21 (extrato purificado de quilaia – Quillaja saponaria)	-Necrose causando cristais de urato - Indução de inflamassoma - Secreção de IL-1	Múltiplas
MF 59	Emulsão de óleo em água	-Polissorbato 80 -Escaleno	-Libertação lenta do antígeno -Estimulação imune não específica	-Influenza sazonal -Influenza pandêmica - Influenza pré pandêmica;

Virossomas	Lipossomas	-Lipídios -Hemaglutinina	- Liberação lenta de antígenos	Influenza sazonal - Hepatite A
ASO4	Agonista de TLR4 com absorção de alumínio	- Hidróxido de alumínio -MPL	- Indução de resposta Th1	-Hepatite B -HPV
ASO3	Emulsão de óleo em água	- Escaleno - α -tocoferol	-Libertação lenta de antígeno - Estimulação imune não específica	-Influenza pandémica - Influenza pré pandémica

Fonte: CHKHEIDZE et al, 2017.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

A revisão integrativa da literatura é o método de pesquisa que viabiliza a síntese de fundamentos e a incorporação dos estudos significativos na prática. Este método demanda a formulação de um problema, a pesquisa de literatura, a avaliação crítica de uma série de dados, a análise dos mesmos e a apresentação dos resultados (SOUSA et al, 2017).

A revisão integral da literatura proporciona nesse âmbito, substanciar e agrupar resultados de estudos sobre uma temática específica de forma sistemática e ordenada, colaborando para minúcia do conhecimento sobre o tema abordado (PAIVA et al, 2016).

A pesquisa qualitativa como abordagem metodológica corresponde de forma específica a uma exigência geral que recobre todo o domínio da pesquisa social, o direcionamento da complexidade dos fenômenos em estudo, através da simplificação do extenso domínio observado (CARDANO, 2017).

4.2 SELEÇÃO DE ARTIGOS

Para a realização da pesquisa científica foram identificados estudos nas seguintes bases de dados, MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), PUBMED, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SCIELO (Scientific Electronic Library Online). Foram utilizando descritores para a busca, nos idiomas português, inglês, espanhol e italiano. Na língua portuguesa destacam-se: Síndrome ASIA; Autoimunidade; Adjuvante vacinal; Miofasceíte Macrofágica. No idioma inglês: ASIA syndrome; Autoimmunity; Vaccine adjuvant; Macrophage myofasceitis. Já em espanhol: Síndrome de ASIA; Autoinmunidad; Adyuvante de vacuna; Miofasceitis macrofágica. Em italiano: Sindrome di ASIA; Autoimmunità; Adiuvente del vaccino; Miofasceite macrofagea.

A pesquisa foi realizada no período de setembro a novembro de 2020. Artigos utilizados correspondem do ano de 2012 a 2020.

4.3 AMOSTRA DO ESTUDO

Os estudos coligidos para o desenvolvimento da pesquisa incluem, artigos científicos originais, completos, gratuitos, dissertações explicativas e editoriais, contemplando os idiomas: Português, inglês, espanhol e italiano. Seleccionadas as publicações dentre os anos de 2015 à 2020 (Quadro 3).

Os materiais definidos para análise foram submetidos aos critérios de inclusão: literaturas que abordem diretamente a presença de adjuvantes vacinais como desencadeadores de imunogenicidade, estudos primários, artigos originais, completos e gratuitos, estudos de caso e publicações dos últimos 10 anos. Sendo excluído todo aquele que não retratar a correlação entre a afecção autoimune e a exposição a adjuvantes, pesquisas publicadas antes do ano 2010 e publicações que não abordem os temas centrais referente a síndrome ASIA.

Quadro 3- Amostra do resultado das pesquisas com as bases de dados e descritores utilizados.

	DESCRITORES	TOTAL DE ARTIGOS	ARTIGOS POR RESUMO	RESUMOS PARA ANÁLISE (2010- 2020)	ARTIGOS UTILIZADOS
PUBMED	ASIA syndrome	16.677	29	13	2
	Autoimmunity	28.566	12	3	1
	Vaccine adjuvant	4.763	21	10	2
	Macrophage myofasceitis	2	2	1	0
SCIELO	ASIA syndrome	59	5	5	0
	Autoimmunity	434	62	35	1
	Vaccine adjuvant	115	6	5	1
	Macrophage myofasceitis	1	1	1	0
MEDLINE	ASIA syndrome	7463	10	4	0
	Autoimmunity	17	9	5	1
	Vaccine adjuvante	18598	33	18	1
	Macrophage myofasceitis	3	3	1	0
LILACS	ASIA syndrome	46	5	2	0
	Autoimmunity	678	28	9	1
	Vaccine adjuvant	132	17	5	0
	Macrophage myofasceitis	1	1	1	1
Total de artigos					11

Fonte: Pesquisa direta, 2020.

4.4 COLETA DE DADOS

Para coleta de dados foram analisadas as referências dos estudos, país de origem, idioma, delineamento metodológico e desfecho. Devido as reduzidas fontes de dados, serão utilizados artigos mais abrangentes referentes a temática, onde serão avaliados e coletados os dados específicos de compostos vacinais, visando o desfecho da problemática em questão: “Existe participação de componentes adjuvantes contidos em vacinas, na instauração comprobatória de síndrome ASIA?”.

A regra ouro para a extração de dados é a execução de forma independente a extração de dados, onde serão comparados os resultados e resolvidos quaisquer discrepâncias por consenso.

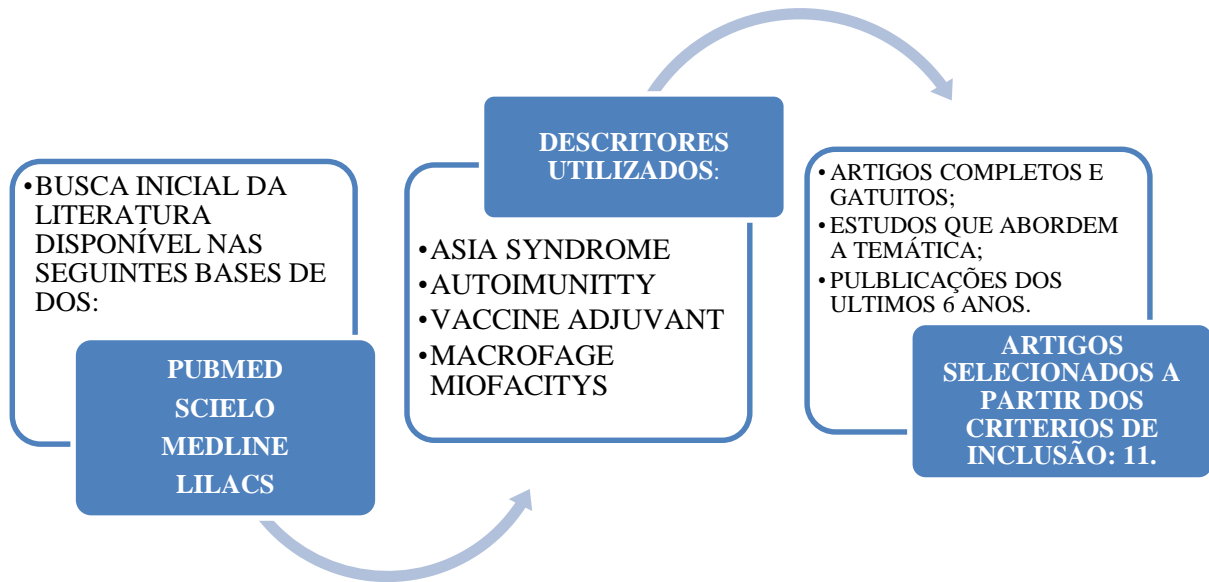
4.5 ANÁLISE DE DADOS

Após a coleta de dados um passo crucial para o sucesso da pesquisa é a análise dos dados colhidos. Dessa forma, foram analisados criteriosamente os artigos elegidos após os critérios de inclusão e exclusão, buscando a fundo em cada um deles argumentos que apontem a correlatividade entre compostos adjuvantes contidos em imunobiológicos e características de idiopatias autoimunes, que compoñham a síndrome ASIA.

Segundo Figueiró e Raufflet (2015) a análise de conteúdo tem por objetivo garantir que os estudos a serem explorados contemplem plenamente as temáticas centrais da pesquisa. A priori é realizada a classificação do foco dos estudos, em seguida a construção da estrutura analítica inicial, por meio de uma análise previa de uma mostra de 10 artigos, prosseguindo para o aperfeiçoamento da estrutura analítica anterior culminando na estrutura analítica final e observação de todos os artigos afim da sintetização de novos dados atualizados e replicáveis sobre o tema abordado.

Conforme Denyer e Tranfield (2009), uma vez que todos os estudos relativos à questão da pesquisa foram coletados e avaliados, ocorrerá o processo de análise que objetiva examinar e dissecar estudos individuais e explorar como os componentes se relacionam entre si.

Fluxograma da pesquisa de dados.



Fonte: Pesquisa direta, 2020.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 IMUNIZAÇÃO E REAÇÕES PÓS VACINAIS

A imunização possui capacidade de iniciar uma resposta imune específica a patogênese e posteriormente reduzir a carga de doenças. Grande parte dos imunobiológicos que não utilizam adjuvantes na sua composição apresentam-se pouco eficazes, na população mais vulnerável, resultando em títulos de anticorpos pós-vacinais não protetores. A resposta imunomediada decorrente da imunização depende de alguns mecanismos, bem como: fatores próprios da vacina, ou seja, tipo de antígeno presente na composição; fatores do hospedeiro, isto é, diferenças genéticas na imunização e na sinalização ou senescência; fatores externos como drogas e doenças imunossupressoras. As vacinas adjuvantes possuem o potencial de compensar a diminuição de estímulos e aperfeiçoamento da resposta imune específica de patógenos (EGLI et al, 2014).

O ato da imunização em pacientes saudáveis, representa assim como outras drogas farmacológicas a possibilidade de ocorrência dos efeitos adversos. Geralmente os efeitos adversos são descritos como agudos e transitórios, porém, ocasionalmente são relatados com hipersensibilidade e indução de autoimunidade, podendo ser fatal (WATAD, et al 2017).

Vacinas e autoimunidade são esferas vinculadas. A eficácia dos imunobiológicos ministrados em seres humanos dar-se através da capacidade do receptor em ativar uma resposta imune contra o antígeno, para desencadear respostas de células T de memória ao longo do tempo. O diagnóstico de uma doença autoimune definitiva e a ocorrência de desfecho fatal pós-vacinação foram relatados com menos frequência. De forma que as vacinas são administradas a hospedeiros previamente saudáveis, os mesmos poderiam nunca ter desenvolvido patologias livres da imunização, as reações pós-vacinais devem ser minuciosamente acessadas e avaliadas, mesmo que representem um número limitado de ocorrências (HILÁRIO, 2019).

Conforme Chkheidze et al (2017), a resposta primária à imunização ocorre localmente no interior dos gânglios linfáticos de drenagem, onde as células apresentadoras de antígeno (APC) apresentam o antígeno vacinal a células T CD4+ específicas, as mesmas proliferam e se diferenciam em várias células efetoras. Tal reação imune incitada pela vacina é influenciada por: fatores da vacina, isto é, tipo e composição do antígeno e fatores do hospedeiro, ou seja diferenças genéticas na sinalização ou senescência imune; Fatores externos, como drogas imunossupressoras ou doenças.

O surgimento de autoimunidade após a vacinação foi descrito em muitos relatos de casos e séries. A cada dia que passa acredita-se mais ainda na hipótese de que esse relacionamento é mais que casual. Em humanos, os adjuvantes podem induzir manifestações clínicas constitucionais, musculoesqueléticas ou neurológicas não específicas e, em certos casos, podem levar ao aparecimento ou aceleração de uma doença autoimune em um sujeito com suscetibilidade genética (RUIZ et al, 2017).

Conforme o relato dos autores supracitados, durante o decorrer da evolução dos imunobiológicos ocorreram inúmeras alterações, em sua forma de apresentação, imunocomponentes, via e forma de administração, incluindo algumas substâncias que complementam a formulação de imunidade pelo organismo receptor. Bem como a aparição de efeitos adversos, assim como outras drogas, desta forma é preciso estar atento a cada a reação apresentada por indivíduos expostos a imunização.

A individualidade de cada indivíduo está retratada em como o mesmo reage a uma nova substância inoculada em seu organismo, em muitos casos a administração de adjuvantes vacinais presentes em diversos imunobiológicos passa despercebido, mas existe um grupo designado a autoimunidade, indivíduos que contém genes “adormecidos” e na presença de antígenos específicos, ocorre a sua ativação. Nesses casos além da resposta imune esperada, incitada pelo próprio organismo, ocorre a indissociabilidade na sinalização dos antígenos infecciosos e células do próprio hospedeiro.

5.2 ADJUVANTES VACINAIS E AUTOIMUNIDADE

Compreende-se como definição de adjuvantes a propulsão causada por as substâncias a fim de incrementar a resposta imune específica ao antígeno, buscando preferencialmente que tais composto não ocasionem uma hiperatividade autoimune por si só (HILÁRIO, 2019).

Os adjuvantes estimulam o sistema imune interferindo tanto com o sistema inato, quanto com o adaptativo. Desta forma desenvolvem um potencial para aumentar também as respostas imunitárias em pacientes idosos e imunocomprometidos. Tais imunocomponentes são capazes de aumentar, intensificar e prolongar a resposta imunológica específica ao antígeno das vacinas sem reter seu próprio efeito antigênico específico (WATAD et al, 2017).

São validas as evidências de autoimunidade induzidas por vacinas, bem como os adjuvantes que as compõe. Em modelos experimentais e em seres humanos. Tanto adjuvantes

como componentes infecciosos podem exercer seus efeitos imuno-intensificadores por meio de várias atividades funcionais, englobadas pelo efeito adjuvantes (GUIMARÃES et al, 2015).

Descobertas científicas apontam que a autoimunidade pode ser originada por adjuvantes, sendo os compostos de alumínio (fosfato e hidróxido de alumínio) os mais estudados e abrangentemente utilizados. Adjuvantes são moléculas, que em combinação com antígenos, ampliam a resposta imunológica. Desta forma é possível um reconhecimento mais simples e efetivo das moléculas que não são alvo, que por sua vez desencadeia as respostas imunes adaptativas e inatas (WATAD et al, 2019).

Os mecanismos de adjuvantividade exercidos por adjuvantes são descritos em cinco alternativas de funcionalidade imunológica: Translocação de antígenos para gânglios linfáticos, para reconhecimento através das células T; Proteção antigênica permitindo prolongamento da exposição; Reação de hipersensibilidade no local da vacina; Indução da liberação de citocinas que iniciam o processo inflamatório; Interação com receptores de reconhecimento padrão (PRR) presentes na superfície de linfócitos, mais especificamente aos receptores do tipo toll-likes (TLR), capazes de desenvolver uma resposta pró-inflamatória ou antivirais (GUIMARÃES et al, 2015).

Os adjuvantes contidos em vacinas são substâncias utilizadas para incrementar a resposta imunológica ao agente etiológico. Seu mecanismo depende da sua interação com o sistema imune do hospedeiro, atuando de forma a acentuar e intensificar a formulação de imunidade. A partir do entendimento do mecanismo de ação dos adjuvantes, temos a compreensão da autoimunidade interligada aos efeitos adversos causados por essas moléculas, que por sua vez permitem o desencadeamento de respostas imunes adaptativas e inatas.

A participação dos disparadores naturais de autoimunidade em afecções imunomediadas está bem estabelecida. Destacando-se a atividade adjuvante imune, dentre eles: silicone, sais de alumínio e outros, foram relacionadas a doenças imunomediadas definidas e não definidas, tanto em modelos animais quanto em humanos, retratando de fato, a interação da susceptibilidade genética com o meio ambiente que atua como principal fator para o início da quebra de tolerância (PERRICONE et al, 2013).

Conforme Ruiz et al (2017), o fato de vacinas e adjuvantes poderem causar reações de hipersensibilidade patogênica ao sistema imunológico é corroborado pelos modelos animais, pois eles permitiram o estudo dos efeitos da aplicação de adjuvantes em uma população homogênea com algumas características genéticas pontuais. Em alguns casos, os adjuvantes

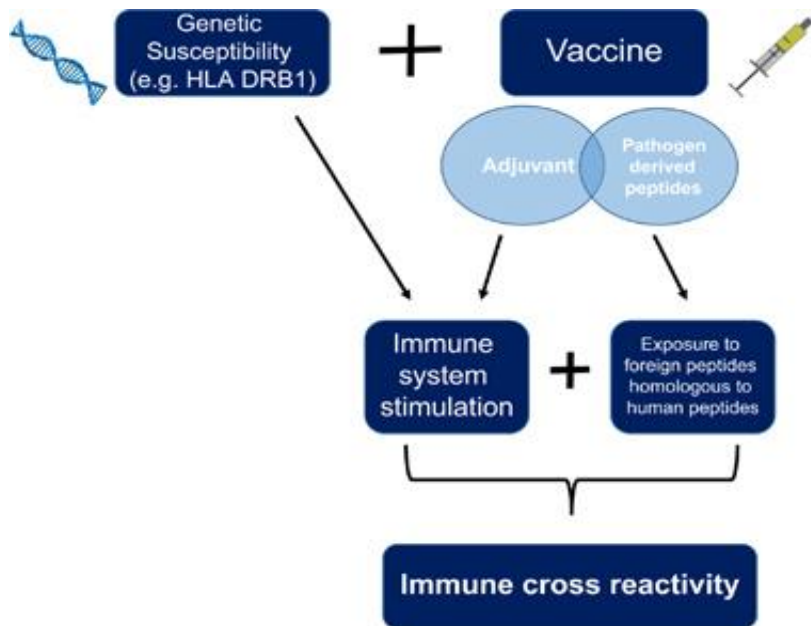
podem desencadear uma resposta autoimune generalizada, resultando em vários autoanticorpos, porém, às vezes podem reproduzir doenças autoimunes humanas, incluindo artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, tireoidite autoimune e síndrome antifosfolípide e podem fornecer informações sobre os possíveis efeitos adversos dos adjuvantes.

Em dadas ocasiões os adjuvantes comportam-se como agentes infecciosos, propensos a desempenhar seu papel como adjuvante, causando autoimunidade a nível tecidual ou de forma generalizada, é importante atentar-se para quaisquer que sejam as patologias apresentadas, pós vacinação em indivíduos previamente saudáveis.

Desde as duas últimas décadas houvera uma flutuação na taxa de vacinação, decorrente de debates calorosos sobre a perspectiva de efeitos adversos pós-vacinação e o alto índice de conscientização sobre o assunto referido. Essas reações adversas podem ser vistas como resultado da interação entre a susceptibilidade genética e os inúmeros compostos presentes nos imunobiológicos. Dentre os vários mecanismos que corroboram para o surgimento de tais reações, está o mimetismo molecular. O mimetismo molecular se refere a uma semelhança significativa entre agente patogênicos contido nas vacinas, e em proteínas específicas dos seres humanos. A partir dessa homogeneidade pode-se desenvolver uma reatividade imunológica cruzada, onde a reação das células de defesa ao agente patogênico pode comprometer a integridade das proteínas humanas específicas, ocasionando essencialmente doenças autoimunes (SEGAL; SHOENFELD, 2018).

O mimetismo molecular era um termo originalmente referido à capacidade de um organismo de “escapar” da detecção do seu predador ou adquirir uma forma inapta, mas este conceito foi ampliado e hoje implica a homologia significativa entre os agente microbianos e o hospedeiro humano. Para Kadunc (2012), a necessidade de adjuvantes deriva-se da tolerância inerente do sistema imunológico humano a muitos patógenos, que são usualmente compartilhados com o proteoma humano. Portanto, ele proporcionou, que após a exposição do sistema imunológico a essas causas de compartilhamento, ao adicionar um adjuvante as vacinas, a tolerância imunológica é prejudicada e conseqüentemente há um resultado de reatividade cruzada e autoimunidade.

Figura 1- Ilustração esquemática do processo que leva ao desenvolvimento de reatividade imunológica cruzada em indivíduos geneticamente propensos após a exposição de vacinas.



Fonte: GUIMARÃES et al, 2015.

De acordo com essa comprovação científica, foi elucidada a propensão de agentes infecciosos desencadear respostas autoimunes em indivíduos susceptíveis, através de vários mecanismos, dentre eles o mimetismo molecular, onde ocorre basicamente um “disfarce” do antígeno, se camuflando dentre proteínas próprias e levando a auto destruição das células do organismo.

De acordo com Ribeiro (2013), algumas dessas relações encontram-se mais evidentes como é o caso da síndrome de Guillain-Barré em 1976 após a imunização contra gripe suína, sendo também aceita a relação entre tríplice viral (VASPR) e trombocitopenia autoimune, aparição de artrite posterior a combinação da VASPR e tríplice bactéria (DTP), assim como mielite transversa após a vacina contra poliomielite oral (VOP), existe também associação entre o Lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a vacina contra Papiloma vírus humano (HPV), assim como outras condições autoimunes encontram-se associadas a vacina HPV e há existência de casos de LES associados a vacina contra Hepatite B (HBV) e foram descritas também a possível participação da vacina anti-influenza e polimialgia reumática e arterite de células gigantes.

Conforme proposto por Gershwin 2017, a analogia entre a vacinação como causa da autoimunidade é certamente falsa. Entretanto, uma junção entre genética, fatores ambientais e

superestimulação do sistema imunológico, contribuam para a instauração de afecções autoimunes.

Segundo discutido entre os autores, está a causalidade da autoimunidade estar associada diretamente com os adjuvantes componentes de inúmeros imunobiológicos presentes no mercado, e o desenvolvimento de inúmeras reações pós vacinais, hipersensibilidade e patologias bem estabelecidas. Levando também em consideração a participação de diversos fatores que colaboram para instauração de tais afecções, como predisposição genética a autoimunidade, exposição prolongada a agentes infecciosos, imunossupressão e fatores ambientais (Quadro 4).

Quadro 4- Amarrações Teóricas.

Títulos	Ano de publicação	Autores	Método	Resultados	Revista
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.	2019	Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Quaresma M, Amital H, Shoenfeld Y.	Foram analisados dados de 500 indivíduos expostos a adjuvantes do registro internacional da síndrome ASIA.	A média de idade dos pacientes foi de 43 ± 17 anos e 89% eram do sexo feminino. Dentre as doenças imunológicas relatadas, 69% eram doenças imunológicas bem definidas (doenças autoimunes, autoinflamatórias e de padrão misto). Entre as doenças imunes bem definidas após a exposição a adjuvantes, as doenças autoimunes poligênicas foram significativamente maiores do que as doenças autoinflamatórias (92,7% vs 5,8%, respectivamente, p <0,001). Doenças autoimunes poligênicas, como doenças do tecido conjuntivo, foram significativamente associadas à exposição à vacina do VHB. As doenças autoinflamatórias poligênicas foram significativamente associadas à exposição à vacinação contra influenza.	Clin Immunol.
ADVERSE EVENTS AFTER IMMUNIZATION WITH VACCINES CONTAINING ADJUVANTS	2013	Cerpa-Cruz S, Paredes-Casillas P, Landeros Navarro E, Bernard-Medina AG, Martínez-Bonilla G, Gutiérrez-Ureña S.	Realizado um estudo transversal; O evento adverso após a imunização foi definido como qualquer ocorrência médica adversa que se seguiu à imunização 54 dias antes do evento. Os dados sobre vacinações e outros fatores de risco foram obtidos da vigilância	Todos os pacientes preencheram pelo menos 2 critérios principais e 1 secundário sugeridos por Shoenfeld e Agmon-Levin para o diagnóstico de ASIA. Os achados clínicos mais frequentes foram pirexia 68%, artralgias 47%, distúrbios cutâneos 33%, fraqueza muscular 16% e mialgias 14%. Três pacientes tiveram diagnóstico de síndrome de Guillain-Barre, um paciente teve doença de Adulto-Still 3 dias após a vacinação. Um total de 76% dos eventos ocorreram nos primeiros 3 dias pós-vacinação. Dois pacientes com doença autoimune prévia apresentaram reações adversas graves com a reativação da doença. Reações locais menores estavam presentes em 49% dos pacientes.	Immunol Res.

			epidemiológica diária.		
MIOFASCEÍTE MACROFÁGICA: UM DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE FIBROMIALGIA	2019	Maria José de Sousa Hilário.	Esta dissertação incide sobre uma doença autoimune descoberta recentemente, a Miofasceíte Macrofágica, a qual apresenta uma clínica muito semelhante à de Fibromialgia. A sua abordagem, através da apresentação de um caso clínico, traduz a importância do seu diagnóstico nos dias de hoje.	A sua etiologia é desconhecida, embora esteja frequentemente associada ao uso de vacinas contendo hidróxido de alumínio como adjuvante (vacinas contra o vírus da hepatite A e B e vacina contra o tétano). A administração destas vacinas vai desencadear uma resposta imunitária no local da injeção, uma vez que os adjuvantes contendo alumínio irão estimular a ativação de células dendríticas, macrófagos e linfócitos. Para além disso, os adjuvantes são responsáveis pela criação de depósitos de antígenos no local da infeção, permitindo a sua libertação lenta e uma contínua estimulação do sistema imunológico. Contudo, a predisposição genética também exerce um papel importante na manifestação da doença.	Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina. Ciências da Saúde.
VACCINES, ADJUVANTS AND AUTOIMMUNITY	2015	Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y.	Nesta revisão da literatura, há evidências de autoimunidade induzida por vacina e autoimunidade induzida por adjuvante tanto em modelos experimentais quanto em pacientes humanos. Adjuvantes e agentes infecciosos podem exercer seus efeitos imuno-	Vacinas e autoimunidade são campos vinculados. A eficácia da vacina é baseada em se a resposta imune do hospedeiro contra um antígeno pode desencadear uma resposta de células T de memória ao longo do tempo. Embora os efeitos colaterais descritos até agora tenham sido em sua maioria transitórios e agudos, as vacinas são capazes de induzir o sistema imunológico a uma reação autoimune. O diagnóstico de uma doença autoimune definitiva e a ocorrência de desfecho fatal pós-vacinação foram relatados com menos frequência. Como as vacinas são administradas a hospedeiros previamente saudáveis, que podem nunca ter desenvolvido a doença se não tivessem sido imunizados, os eventos adversos devem ser cuidadosamente acessados e avaliados, mesmo que representem um número limitado de ocorrências.	Pharmacol res.

			intensificadores por meio de várias atividades funcionais, englobadas pelo efeito adjuvante. Esses mecanismos são compartilhados por diferentes condições desencadeadas por adjuvantes, levando à síndrome autoimune / inflamatória induzida por adjuvantes (síndrome ASIA).			
VACCINE-INDUCED AUTOIMMUNITY: THE ROLE OF MOLECULAR MIMICRY AND IMMUNE CROSSREACTION	2018	Yeahel Segal e Yehuda shoenfeld	Nesta revisão, foram abordados o conceito de mimetismo molecular e sua aplicação na explicação de fenômenos autoimunes pós-vacinação. Revisadas ainda os principais exemplos das vacinas contra influenza, hepatite B e vírus do papiloma humano, todas suspeitas de induzir autoimunidade por meio de mimetismo molecular.	A relação entre humanos e microrganismos potencialmente patogênicos é sem dúvida intrincada e complexa, com novas camadas ainda se revelando. Essa é a nossa compreensão em constante evolução das ramificações potenciais para a vasta homologia entre os elementos virais e bacterianos e o proteoma humano. Embora essa afinidade possa exercer efeitos protetores, promovendo tolerância imunológica (conforme atribuído ao papel dos helmintos na imunomodulação), ela também pode servir para facilitar processos autoimunes patológicos. O mimetismo molecular é um protótipo de tais processos, em que uma reação imune dirigida contra elementos patogênicos estranhos, tendo semelhança com proteínas humanas, pode evoluir para um processo autoimune direcionado às auto proteínas homólogas.	Cell Immunol.	Mol

6 CONCLUSÃO

A síndrome ASIA foi identificada nos últimos anos como uma patologia que necessita de características pontuais bem definidas para seu diagnóstico, sintomas específicos e em sua maioria reumáticos. Esta síndrome é configurada como denominador comum de outras patologias de origem imunomediadas: A SGG, MM, Siliconose e Reações pós vacinais. Todas em decorrência da exposição externa a uma variedade de compostos com propriedades adjuvantes imunológicos, tendo participação também da carga genética que torna o indivíduo inclinado a imunogenicidade.

Os adjuvantes são substâncias capazes de desenvolver autoimunidade em indivíduos vulneráveis e imunocomprometidos, intensificando e prologando a resposta imunológica aos antígenos contidos nos imunobiológicos, junto ao seu próprio efeito antigênico. Os quais podem atuar de diferentes maneiras no organismo, seja por ativação dos linfócitos T, prolongamento da exposição ao antígeno, hipersensibilidade no local de inoculação, indução do processo inflamatório mediado por citocinas e linfócitos específicos.

Diante do exposto, fica explícita a participação de disparadores de autoimunidade, na instauração de afecções autoimunes. Considerando todos os seus efeitos de adjuvantidade, e todos os fatores propícios, os adjuvantes presentes em vacinas são substâncias capazes de se desenvolver uma reatividade imunológica cruzada, resultando essencialmente em doenças autoimunes como a síndrome ASIA.

Esta pesquisa teve por objetivo buscar na literatura a compreensão da correlatividade entre disparadores de autoimunidade com afecções autoimunes definidas e não definidas. Foram exploradas evidências da participação de imunocomponentes presentes em vacinas com propriedades adjuvantes, a partir de estudos experimentais e em seres humanos. Apesar das reações pós vacinais, algumas apresentaram-se agudas e transitórias, entretanto podem ser hipersensibilidade relacionada ao sistema imunológico.

Contribuindo para a disseminação do conhecimento no meio científico, entre profissionais da saúde e estudantes, para que seja do alcance de todos fundamentos verídicos sobre a síndrome que tem afetado inúmeros pacientes ao longo do tempo, e em diversos casos, não encontram-se causas específicas para a diversidade de manifestações clínicas. Onde o conhecimento é arma fundamental para o diagnóstico e tratamento, para que os mesmos procedam da melhor forma frente a tal situação.

O desfecho sobre a etiologia e os mecanismos de ação desse fenômeno da autoimunidade induzida por adjuvantes, foram obtidos a partir de um levantamento de dados que certifica a ideia de que existe a participação desses aditivos vacinais na instauração de doenças autoimunes e reações pós vacinais. Considerando a diferença entre a classificação da sintomatologia apresentada e ao perdurar do período de latência dessas patologias, as tentativas de estudo epidemiológicos falham em estabelecer essa conexão. Desta forma faz-se necessário novas pesquisas e estudos de caso que empreendam a associação entre vacinas, adjuvantes e autoimunidade com a síndrome ASIA, que usem idealmente um delineamento diferenciado, considerando dados a longo prazo e fenômenos de autoimunidade e estudos epidemiológico de larga escala de doenças autoimunes.

REFERÊNCIAS

- CARDANO, M. **Manual de pesquisa Qualitativa: A contribuição da teoria da argumentação.** v.1. ed. Rio de Janeiro: Vozes Ltda. 2017.
- CARVALHO, J, F. BARROS, S. M. ASIA ou síndrome de Shoenfeld: uma nova síndrome autoimune. **Rev. Bras Reumatol.** v.50, n.5, p.487-488.2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php>. Acesso: 20 de Fev. As 13:45h.
- CHKHEIDZE R, BURNS DK, WHITE CL, CASTRO D, FULLER J, CAI C. Morin Stain Detects Aluminum-Containing Macrophages in Macrophagic Myofasciitis and Vaccination Granuloma With High Sensitivity and Specificity. **J Neuropathol Exp Neurol.** v.76, n.4, p.323–331.2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnen/nlx011>. Acesso 19 de Abr. as 18:22h.
- COLAFRANCESCO S, PERRICONE C, SHOENFELD Y. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants and Sjögren's Syndrome. **Isr Med Assoc J.** v.18, n.3-4, p.150-153.2016. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27228631/#:~:text=Sj%C3%B6gren's%20syndrome%20\(SS\)%2C%20a,Induced%20by%20Adjuvants%20\(ASIA\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27228631/#:~:text=Sj%C3%B6gren's%20syndrome%20(SS)%2C%20a,Induced%20by%20Adjuvants%20(ASIA)). Acesso em 11 de Jun. As 17:31h.
- 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.**v.65, n.1, p.120-128. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8821-y>. Acesso 11 de Jun. As 11:45h.
- DANIELSON, R. SANDENBERG, T. ERIKSSON, H. Aluminium Adjuvants – A Nanomaterial used as Adjuvants in Human Vaccines for Decades. **The Open Biotechnology Journal.** v.12, p.140-153. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2174/1874070701812010140>. Acesso 17 de Abr. as 10:52h.
- DENYER, D., TRANFIELD, D. Producing a systematic review. In D. A. Buchanan & A. Bryman (Eds.), **The SAGE handbook of organizational research methods.** London: Sage Publications Ltd. p.671–689. 2009. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/2010-00924-039>. Acesso 02 de Abr. As 02:19h.
- DUTHIE MS, WINDISH HP, FOX CB, REED SG. Use of defined TLR ligands as adjuvants within human vaccines. **Immunological reviews.** v.239, n.1, p.178-96. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00978.x>. Acesso 28 de Abr. As 22:32h.
- EGLI A, SANTER D, BARAKAT K, et al. Vaccine adjuvants--understanding molecular mechanisms to improve vaccines. **Swiss Med Wkly.** v.144, n.13940.2014. Disponível em: <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13940>. Acesso em 13 de Jun. As 02:10h.
- FIGUEIRÓ, P.S. RAUFFLET, E. Sustainability in Higher Education: A systematic review with focus on management education. **J. Clean. Prod.** v.106, p.22–33, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2015.04.118>.2015.05.047. Acesso 02 de Abr. As 02:04h.

GEOVANINI, TELMA. CORRÊA, NORBERTO. MANOEL, MOZART. Tratamento da esclerodermia doença autoimune através da auto-hemoterapia: um estudo de caso clínico. **Revista de Enfermagem Referência**. v.2, n.9, p.51-59. 2009. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=388239956006>. Acesso 15 de Abr. As 17:45h.

GHERARDI RK, EIDI H, CRÉPEAUX G, AUTHIER FJ, CADUSSEAU J. Biopersistence and brain translocation of aluminum adjuvants of vaccines. **Front Neurol**. v.5, n.6, p.4. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00004>. Acesso 17 de Mai. As 17:27h.

GERSHWIN, L.J. Reações adversas à vacinação: da anafilaxia à autoimunidade. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**. v.48, n.2, p.279-290. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.10.005>. Acesso 14 de Out. As 19:49h.

GUIMARÃES, LE. BAKER, B. PERRICONE, C. & SHOENFELD, Y. Vacinas, adjuvantes e autoimunidade. **Pesquisa farmacológica**, v.100, p.190–209.2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.08.003>. Acesso 17 de Out. As 17:00h.

HAJDU. S, D. AGMON-LEVIN, N. SHOENFELD, Y. Silicone and Autoimmunity. **European Journal of Clinical Investigation**. v.41. n.2. p. 203-211. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02389.x>. Acesso 28 de Abr. As 19:31h.

HILÁRIO, Maria José Sousa. **Miofascíte Macrográfica**: Um diagnóstico diferencial de fibromialgia. 2019. 51f. Dissertação (mestrado em medicina) - ciências da saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2019. Disponível em: <file:///C:/Users/pricy/Desktop/artigos%20tcc/artigo%205.pdf>. Acesso 18 de Mar. As 17h.

ISRAELI E, AGMON-LEVIN N, BLANK M, SHOENFELD Y. Adjuvants and autoimmunity. **Lupus**. v.18, n.13, p.1217-25. 2009. Disponível: <https://doi.org/10.1177/0961203309345724>. Acesso 28 de Abr. As 22:22h.

ISRAELI E. Gulf War syndrome as a part of the autoimmune (autoinflammatory) syndrome induced by adjuvant (ASIA). **Lupus**. v.21, n.2, p.190–194. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0961203311429552><https://doi.org/10.1177/0961203311429552>. Acesso 19 Abr. As 00:03h.

JARA LJ, MEDINA G, GÓMEZ-BAÑUELOS E, SAAVEDRA MA, VERA-LASTRA O. Still's disease, lupus-like syndrome, and silicone breast implants. A case of 'ASIA' (Shoenfeld's syndrome). **Lupus**. v.21, n.2, p.140–145. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0961203311430970>. Acesso 29 de Abr. As 01:05h.

KANDUC D. Peptide cross-reactivity: the original sin of vaccines. **Front Biosci (Schol Ed)**. v.1, n.4, p.1393-401. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2741/s341>. Acesso 11 de Out. As 14:22h.

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**. v.21, n.2, p.136-9. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0961203311429551>. Acesso 29 de Abr. As 01:39h.

LEVY Y, ROTMAN-PIKIELNY P, EHRENFELD M, SHOENFELD Y. Silicone breast implantation-induced scleroderma: description of four patients and a critical review of the literature. **Lupus**. v.18, n.13, p.1226-32. 2009. Disponível: <https://doi.org/10.1177/0961203309347795>. Acesso em 14 de Mai. As 18:15h.

LIDAR, M., AGMON-LEVIN, N., LANGEVITZ, P. & SHOENFELD, Y. Silicone e escleroderma revisitados. **Lúpus**, v.21, n.2, p.121–127. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0961203311430703>. Acesso 26 de Abr. 02:08h.

LI X, HUFNAGEL S, XU H, VALDES SA, THAKKAR SG, CUI Z, CELIO, H. Aluminum (oxy)hydroxide nanosticks synthesized in bicontinuous reverse microemulsion have potent vaccine adjuvant activity. **HHS Public Access**. v.9, n.27, p.368–79. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsami.7b03965>. Acesso 28 de Abr. As 22:51h.

LOYO, E. JARA, LJ, LÓPEZ, PD. et al. Autoimunidade em relação a um implante metálico: um caso de síndrome autoimune /autoinflamatória induzida por adjuvantes. **Autoimmun Highlights**. v. 4, p. 33–38. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13317-012-0044-1>. Acesso 16 de Abr. As 15:57h.

MAIJERS, MC. BLOK, CJM. NIESSEN, FB. VAN DER, AAM. VELDE. RITT, MJPF. WINTERS, HAH. KRAMER, MHH. NANAYAKKARA, PWB. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. **Neth J Med**. v.71, n.10, p.534-540. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24394743/>. Acesso em 13 de Jun. As 20:29h.

MATTOS, André. Asia: você conhece essa síndrome autoimune/inflamatória?. **Portal Pubmed**. 2018. Disponível em: <https://pebmed.com.br/asia-voce-conhece-essa-sindrome-autoimune-inflamatoria/>. Acesso em: 18 Fev. 2020.

MESQUITA JUNIOR, Danilo. et al. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Rev. Bras. Reumatol.* v.50, n.5. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042010000500008>. Acesso 04 de Jun. As 15:41.

MOLDE, M., SHARDLOW, E. & EXLEY, C. Insight sobre o destino celular e toxicidade de adjuvantes de alumínio utilizados em vacinas humanas clinicamente aprovadas. **Sci Rep**. v.6, n.31578. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep31578>. Acesso em 12 de Jun. As 15:58h.

OLAFSDOTTIR T, LINDQVIST M, HARANDI AM. Molecular signatures of vaccine adjuvants. *Vaccine*. v.33, n.40, p.5302–7. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.099>. Acesso 28 de Abr. As 22:41h.

PAGE, LM; DU TOIT, DF; PAGE, B. Understanding Autoimmune Disease – a review article for the layman. **Div Anat Histol Dep Biomed Sci**. v.18. 2011. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/19e1/ff483d946f08f9695dc8d547bdcb5189649d.pdf>. Acesso 15 de Abr. As 14h.

PAIVA, MRF; PARENTE, JRF; BRANDÃO, IR; QUEIROZ, AHB. Metodologias Ativas de Ensino-aprendizagem: revisão integrativa. **Rev. Sanare Sobral**. v.15 n.02, p.145-153. 2016. Disponível em: <https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/view/1049>. Acesso em 18 de Mai. As 20:54h.

PERRICONE C, ALESSANDRI C, VALESINI G. ' SAIA ' -Síndrome autoimune/inflamatoria indotta da adjuvanti: presente e futuro. **Reumatismo**. v.63, n.2, p.63–6. 2011. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication>. Acesso 18 Abr. As 17:40h.

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**. v.47, p.1-16. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.10.004>. Acesso 07 de Jun. As 02:35h.

RAGUNATHAN-THANGARAJAH N, LE BELLER C, BOUTOUYRIE P, BASSEZ G, GHERARDI RK, LAURENT S, FRANÇOIS-JEROME, A. Distinctive clinical features in arthro-myalgic patients with and without aluminum hydroxyde-induced macrophagic myofasciitis: An exploratory study. **J Inorg Biochem**. v.6, p.128:262. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.07.020>. Acesso 19 de Abr. As 16:14h.

RAY, SAYANTAN; SONTALIA, NIKHIL; KUNDU, SUPRATIP; GANGULY S. Autoimmune Disorders: An Overview of Molecular and Cellular Basis in Today's Perspective. **J Clin Cell Immunol**. v.01, n.10, p.12. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.4172/2155-9899.S10-003>. Acesso 15 Abr. As 15h.

RIBEIRO, D. A. M. **Síndrome Autoimune/inflamatório Induzido por Adjuvantes**. 2013. 33f. Dissertação (Mestrado em medicina) -Instituição de Ensino Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2013. Disponível em: <file:///C:/Users/pricy/Desktop/artigos%20tcc/artigo%206.pdf>. Acesso em 18 Fev. 2020.

RUIZ JT, LUJAN L, BLANK M, SHOENFELD Y. Adjuvants- and vaccines-induced autoimmunity: animal models. **Immunol Res** v.65. n.1 p.55–65. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8819-5>. Acesso 11 de Jun. As 02:28h.

SCANZI F, ANDREOLI L, MARTINELLI M, et al. Are the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) and the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) related to each other? A case-control study of environmental exposures. **Immunol Res**. v.65, n.1, p.150-156. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12026-017-8912-4>. Acesso 14 de Jun. As 03:18h.

SANTIAGO T, REBELO O, NEGRÃO L, MATOS A. Macrophagic myofasciitis and vaccination: Consequence or coincidence? **Rheumatol Int**. v.35, n.1, p.189–92. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3065-4>. Acesso 28 de Abr. As 22:35h.

SEGAL Y, SHOENFELD Y. Vaccine-induzida autoimunidade: o papel do mimetismo molecular e reação cruzada imune. **Cell Mol Immunol**. v.15, n.6, p.586-594. 2018. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1038%2Fcmi.2017.151>. Acesso 11 de Out. As 13:42.

SIMÕES, A.C.C. **Falência ovariana prematura**. 2015. Trabalho final de mestrado integrado em Medicina, apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra-Portugal, 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/30458>. Acesso 10 de Jun. As 13:45h.

SHOENFELD, Y. AGMON-LEVIN, N. ASIA - Syndrome auto-immunitaire/inflammatoire induit par les adjuvants. **Journal of Autoimmunity**. p.1-5. 2010. Disponível em: [file:///C:/Users/pricy/Desktop/artigos%20tcc/ARTIGO%2011%20\(AGMOM%20E%20YEHUDA\).pdf](file:///C:/Users/pricy/Desktop/artigos%20tcc/ARTIGO%2011%20(AGMOM%20E%20YEHUDA).pdf). Acesso 29 de Abr. As 01:50h.

SHOENFELD Y, AGMON-LEVIN N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. **J Autoimmun**. v.36, n.1, p.4–8. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.003>. Acesso 20 de Abr. 02:01h.

SPECK-HERNANDEZ CA, MONTOYA-ORTIZ G. Silicon, a Possible Link between Environmental Exposure and Autoimmune Diseases: The Case of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis**. V.2012, p.11. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/604187>. Acesso 26 de Abr. As 04:00h.

SOUSA, L.M.M.; MARQUES-VIEIRA, C.M.A; SEVERINO, S.S.P. & ANTUNES, A.V. Metodologia de Revisão Integrativa da Literatura em Enfermagem. **Revista Investigação Enfermagem, Ser.** 2017. v.21, p.17-26. Disponível em: <http://hdl.handle.net/20.500.12253/1311>. Acesso 17 de Mai. As 17:11h.

TOLARCZYK, J. KEREBIS, M. BRZOSKO, M. Autoimmune/infl Ammatory Syndrome Induced by Adjuvants, ASIA. **Pomeranian journal of life sciences** v.62, n.1, p.35-9. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29533585/>. Acesso em 13 de Jun. As 17:51h.

TOUBI E. ASIA-autoimmune syndromes induced by adjuvants: rare, but worth considering. The Israel Medical Association journal: **IMAJ**. v.14, n.2, p.121-4. 2012. Disponível em: <https://www.ima.org.il/FilesUploadPublic/IMAJ/0/38/19310.pdf>. Acesso 19 de Abr. As 17:20h.

VAN AALST S, LUDWIG IS, VAN KOOTEN PJS, VAN DER ZEE R, VAN EDEN W, BROERE F. Dynamics of APC recruitment at the site of injection following injection of vaccine adjuvants. **Vaccine**. v.35, n.12, p.1622–9. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.005>. Acesso 28 de Abr. As 22:46h.

VERA-LASTRA, O. MEDINA, G. CRUZ-DOMINGUES, M, P. RAMIRAZ, P. GAYOSSO-RIVERA, J, A. DOMINGUEZ, H, A. TORRES, C, L. JARA, L, J. Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). **Published by Sage**. México. p. 128-135. 2012. Disponível em: <http://lup.sagepub.com/>. Acesso 20 Fev. 2020. As 13:00h.

VERA-LASTRA, O.; MEDINA, G.; CRUZ-DOMINGUEZ, M. P.; JARA, L.J.; YEHUDA SHOENFELD. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. **Expert Review of Clinical Immunology**.

v. 9 n.4. 2013. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/236112610>. Acesso: 25 Fev. As 19:10h.

WATAD, A, BRAGAZZI, NL, MCGONAGLE, D 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. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.03.007>. Acesso 10 de Out. 19:08h.

WATAD A, DAVID P, BROWN S, SHOENFELD Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants and thyroid autoimmunity. **Front Endocrinol (Lausanne)**. v.7, p.1–5. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00150>. Acesso 17 Jun. As 02:30h.

WATAD, A. QUARESMA, M. BRAGAZZI, N, L.CERVERA, R. WILLEM, J. TERVAERT, C. AMITALL, H. SHOENFELD, Y. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. **Clin Rheumatol**. v.37. p.483–493. 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/pricy/Desktop/artigos%20tcc/ARTIGO%203.pdf>. Acesso 20 Abr. As 15:36h.