



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

Ana Luzia Oliveira Boccanera

**ASSOCIAÇÃO ENTRE LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES E
TEXTURIZAÇÃO DE IMPLANTES MAMÁRIOS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Salvador
2022**

Ana Luzia Oliveira Boccanera

**ASSOCIAÇÃO ENTRE LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES E
TEXTURIZAÇÃO DE IMPLANTES MAMÁRIOS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina
e Saúde Pública para aprovação parcial
no 4º ano de Medicina.

Orientador: Prof. Alexandre Lopes Martins
Filho.

**Salvador
2022**

ANA LUZIA OLIVEIRA BOCCANERA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES E
TEXTURIZAÇÃO DE IMPLANTES MAMÁRIOS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina
e Saúde Pública para aprovação parcial
no 4º ano de Medicina.

Data de aprovação: ___/___/_____

Banca Examinadora

Prof. Alexandre Lopes Martins Filho – Orientador

Titulação / Instituição

Nome do 2º componente da banca

Titulação / Instituição

Nome do 2º componente da banca

Titulação / Instituição

RESUMO

INTRODUÇÃO: O linfoma anaplásico de células grandes associado a implantes mamários (BIA-ALCL) é um linfoma de células T, CD30 +, ALK, não-Hodgkin. Evidências científicas, cada vez mais, ratificam a correlação entre o aumento de diagnósticos dessa doença rara e o crescente número de mamoplastias com uso de próteses de silicone, principalmente as texturizadas. No entanto, os mecanismos patogênicos exatos em torno do BIA ALCL ainda não são claros. O Brasil é líder mundial de procedimentos cirúrgicos estéticos, e tendo em vista o aumento significativo de procedimentos de implante de próteses mamárias, e a associação recente entre a textura de suas superfícies e o linfoma anaplásico de células grandes, é essencial que seja estimada a relação entre o BIA-ALCL e a texturização da prótese. **OBJETIVO:** Descrever os achados na literatura científica acerca da relação entre o diagnóstico de linfoma anaplásico de células grandes associado ao uso de implantes mamários texturizados. **METODOLOGIA:** Este trabalho trata-se de uma revisão sistemática que utiliza a metodologia sistematizada a partir do protocolo PRISMA, com busca realizada na base de dados MEDLINE/PubMed e com a qualidade dos estudos avaliada pela ferramenta do Instituto Joanna Briggs. Os critérios de inclusão foram: Estudos de coorte e caso-controle, realizados entre 2016 e 2021, com pacientes a partir de 18 anos, do sexo feminino que desenvolveram linfoma anaplásico de grandes células devido ao uso de implantes mamários texturizados diagnosticados através de estudos imunohistoquímicos específicos do fluido em torno do implante (CD30 e ALK). Os critérios de exclusão foram: estudos com animais, in vitro; resumos; anais de congresso; cartas. **RESULTADOS:** Foram incluídos 10 estudos, todos observacionais, sendo selecionados 9 estudos de coorte e um estudo de caso-controle. As amostras incluíram de 11 a 104 participantes. A idade dos pacientes variou de 22,4 anos até 84 anos. A maior parte das próteses eram de superfície texturizada, sendo que somente 4 casos identificados fizeram uso de implantes lisos antes dos sintomas. Não foram encontrados números discrepantes em relação ao lado da mama afetada. Quanto ao motivo do procedimento para uso de próteses, a maioria dos estudos trouxeram casos de finalidade estética ou reconstrução mamária após remoção da mama. Apenas um estudo trouxe pacientes que realizaram aumento da mama após perda de peso, e outro abordou sobre uso de prótese em paciente transgênero. **CONCLUSÃO:** Poucos estudos encontrados apontam que há um aumento de risco de BIA-ALCL em pacientes com implantes mamários texturizados. No entanto, ainda não é possível afirmar a relação causal para o BIA-ALCL. Dessa forma, é importante a realização de estudos direcionados em relação à superfície das próteses, com a seleção da população priorizando esses dados como fator de inclusão, utilizando bases de dados confiáveis, para obter resultados consistentes e para compreender a relação causal entre a doença e as próteses texturizadas no país.

Palavras-chave: Linfoma Anaplásico de Grandes Células, Implante Mamário. Revisão sistemática

ABSTRACT

INTRODUCTION: Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) is a non-Hodgkin's T-cell, CD30+, ALK, lymphoma. Scientific evidence increasingly confirms the correlation between the increase in diagnoses of this rare disease and the growing number of mammoplasties using silicone prostheses, especially the textured ones. However, the exact pathogenic mechanisms surrounding BIA ALCL are still unclear. Brazil is a world leader in cosmetic surgical procedures and given the significant increase in surgical procedures using breast prostheses, and the recent association between the texture of their surfaces and anaplastic large cell lymphoma, it is essential that the relationship between BIA-ALCL and prosthesis texturing be estimated. **AIM:** To describe the findings in the scientific literature on the relationship between the diagnosis of anaplastic large cell lymphoma associated with the use of textured breast implants. **METHODS:** This is a systematic review using the PRISMA protocol systematized methodology, with a search conducted in the MEDLINE/PubMed database and with the quality of the studies assessed by the Joanna Briggs Institute tool. Inclusion criteria were: cohort and case-control studies, conducted between 2016 and 2021, with female patients aged 18 years and older who developed anaplastic large cell lymphoma due to the use of textured breast implants diagnosed through specific immunohistochemical studies of the fluid around the implant (CD30 and ALK). Exclusion criteria were: animal studies, in vitro; abstracts; congress proceedings; letters. **RESULTS:** Ten studies were included, all observational, with 9 cohort studies and 1 case-control study selected. The samples included from 11 to 104 participants. The age of the patients ranged from 22.4 years to 84 years. Most prostheses had textured surfaces, with only 4 cases identified using smooth implants prior to symptoms. No discrepant numbers were found regarding the side of the affected breast. As for the reason for the procedure to use prostheses, most studies brought cases of aesthetic purpose or breast reconstruction after removal of the breast. Only one study brought patients who underwent breast augmentation after weight loss, and another approached the use of prosthesis in a transgender patient. **CONCLUSION:** Few studies found point out that there is an increased risk of BIA-ALCL in patients with textured breast implants. However, it is still not possible to state the causal relationship for BIA-ALCL. Thus, it is important to conduct targeted studies regarding the surface of the prostheses, with the selection of the population prioritizing these data as an inclusion factor, using reliable databases, to obtain consistent results and to understand the causal relationship between the disease and textured prostheses in the country.

Keywords: Anaplastic Large Cell Lymphoma, Breast Implant, Systematic Review.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVOS	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	10
4	METODOLOGIA	13
4.1	Tipo de estudo	13
4.2	Estratégia de busca	13
4.3	Critérios de inclusão e exclusão	13
4.4	Identificação e seleção de estudos	14
4.5	Extração de dados e análise	14
4.6	Aspectos éticos	14
5	RESULTADOS	15
5.1	Identificação e seleção dos estudos	15
5.2	Características gerais e clínicas dos estudos	15
5.3	Detalhamento dos estudos incluídos	16
	TABELA 1- Características gerais dos estudos	20
	TABELA 2- Características específicas dos estudos	22
6	DISCUSSÃO	25
7	REFERÊNCIAS	28
8	ANEXO A	32

1. INTRODUÇÃO:

O linfoma anaplásico de células grandes associado a implantes mamários (BIA-ALCL) é um linfoma de células T, CD30 +, ALK, não-Hodgkin¹. Devido ao número crescente de mamoplastias com uso de próteses de silicone, houve incremento significativo na quantidade de diagnósticos dessa doença rara. As evidências científicas, cada vez mais, ratificam a correlação desta patologia rara com o uso de implantes mamários, principalmente os texturizados. Com isso, ao longo da última década, a *Food and Drug Administration* (FDA) tornou-se progressivamente envolvida no rastreamento e investigação de BIA-ALCL, destacando publicamente a forte associação da doença com a texturização das próteses utilizadas².

As próteses de silicone são utilizadas em cirurgias da mama de caráter estético e reparador, com destaque para as reconstruções oncológicas e as redutoras de risco³. Com a identificação recente dessa complicação grave e inesperada, possivelmente associada à textura da superfície do implante, a segurança do implante mamário se tornou um tópico popular e de crescente interesse de pacientes, médicos e pesquisadores⁴.

Os mecanismos patogênicos exatos em torno do BIA-ALCL, no entanto, ainda não são claros. E embora haja a hipótese de que o BIA-ALCL seja causado por estimulação crônica do sistema imunológico devido a materiais de implante e biofilmes, bem como uma possível predisposição genética; suas causas celulares e moleculares não são totalmente compreendidas⁵. Alguns estudos evidenciam que o grau de texturização da prótese está correlacionado à área de superfície, inflamação crônica e aumento da incidência de linfoma anaplásico de células grandes (BIA-ALCL) associado a implante mamário^{1,6}. Ademais, a morbimortalidade da doença ainda é difícil de ser estimada, uma vez que a doença só foi definida há pouco mais de 10 anos, e há um lapso de tempo significativo desde a colocação do implante até o diagnóstico. A melhor estimativa de relatórios epidemiológicos e de venda de implantes indicam que a incidência está entre um em 1.000 e um em 30.000 para pessoas com implantes texturizados⁷.

Por conta de o Brasil ter se tornado líder mundial de procedimentos cirúrgicos estéticos, e tendo em vista o aumento significativo de procedimentos cirúrgicos com a utilização de próteses mamárias nas últimas décadas, além da associação recente

entre a textura de suas superfícies e o linfoma anaplásico de células grandes, é essencial que seja estimada a relação entre o BIA-ALCL e a texturização dos implantes. Os resultados de novos estudos científicos deve auxiliar cirurgiões plásticos no diagnóstico precoce da doença, bem como na utilização consciente desses materiais.

2. OBJETIVOS:

Geral:

Descrever os achados na literatura científica acerca da relação entre o diagnóstico de linfoma anaplásico de células grandes associado ao uso de implantes mamários texturizados.

Objetivos Específicos:

Comparar os estudos quanto ao tipo de prótese, tipos de superfície, tempo entre a cirurgia e diagnóstico do BIA-ALCL.

Avaliar a qualidade dos estudos sobre a relação entre próteses lisas e texturizadas no desenvolvimento do BIA-ALCL.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O primeiro caso relatado no mundo de linfoma anaplásico de células grandes (BIA-ALCL) associado a implante de mama foi no ano de 1997² e, desde então, com o aumento de procedimentos estéticos, houve o crescimento da procura por cirurgias com uso de próteses de silicone, o que possivelmente levou ao aumento de casos de BIA-ALCL. A partir disso, estudos sobre esse perfil de linfoma começaram a ser desenvolvidos.

O linfoma anaplásico de grandes células é um subtipo raro de linfoma não-Hodgkin (LNH) de células T, que representam apenas 3% de todos os LNH em adultos e 6% dos LNH de mama. Além disso, o BIA-ALCL é subcategorizado como linfoma quinase anaplásico (ALK) positivo ou negativo. O ALK positivo é predominantemente visto em crianças ou adultos jovens, enquanto o ALK negativo é mais comum em populações de aproximadamente 40-65 anos de idade e tem comportamento mais agressivo^{8,9}.

O linfoma anaplásico de grandes células pode surgir no leito do implante após a reconstrução mamária secundária à cirurgia de remoção de carcinoma mamário ou após aumento estético dos seios¹⁰. A doença se manifesta, na maioria das vezes, como uma patologia de curso indolente e de excelente prognóstico, desde que o implante e a cápsula formada possam ser completamente removidos. Para pacientes com a doença confinada à cápsula, a remissão pode ser alcançada apenas por meio da realização de uma excisão cirúrgica, chamada de capsulectomia. Alternativamente, se um paciente começa o tratamento com envolvimento extracapsular ou tem uma massa mamária, o prognóstico é afetado negativamente¹¹.

O BIA-ALCL é dividido em dois subgrupos: o *In situ* e o invasivo. A classificação *in situ* ocorre no seroma, isto é, desenvolve-se um derrame periprotético ao redor do implante, ou também pode localizar-se na superfície interna da cápsula fibrosa que envolve o implante. Além disso, o *in situ* não se manifesta como uma massa mamária palpável ou tumor e pode ser, muitas vezes, mal interpretado como um seroma benigno devido principalmente à infecção subclínica. Uma quantidade menor de pacientes apresenta um curso de doença invasiva, com um tumor em

crescimento através da cápsula ou fora dela, formando uma massa mamária palpável com ou sem derrame periprotético¹².

Quando houver diagnóstico de seroma tardio, este deve ser aspirado sob orientação de uma ultrassonografia por PAAF. Esse tipo de linfoma pode ser demonstrado por detecção imunistoquímica de CD30. Essa proteína de superfície da família de receptores TNF não é encontrada em seromas periprotéticos benignos, tornando-se um importante método diagnóstico para diferenciação entre o seroma associado ao linfoma com o seroma benigno. No pós-operatório, o diagnóstico deve ser histopatologicamente confirmado¹⁰.

Alguns estudos mostram a relação entre crescimento bacteriano e BIA-ALCL. Estudos *in vitro* foram realizados e mostraram a relação linear entre a ligação bacteriana e a área de superfície e rugosidade, além de ligação bacteriana e crescimento¹³. A inflamação crônica, devido à estimulação antigênica repetida, demonstrou causar a ativação das células T e estar associada a várias outras doenças malignas das células T. Ademais, postula-se que uma inflamação crônica mais sustentada pode ser mediada pela carga bacteriana associada com implantes altamente texturizados^{14,15}.

A superfície de um implante pode ser lisa ou texturizada, e há diferenças na sua fabricação de acordo com os fabricantes. Quando os implantes de silicone foram produzidos pela primeira vez na década de 1960, eles tinham uma superfície externa lisa com um remendo de Dacron áspero (tereftalato de polietileno) no lado posterior para evitar a migração da prótese. Na década de 1970, uma camada áspera de poliuretano foi adicionada, estimulando o crescimento do tecido na superfície do dispositivo. Os implantes de superfície de silicone texturizados foram introduzidos em 1987 e, desde então, superfície texturizada é projetada para minimizar o movimento do implante no plano em que foi inserido na mama, bem como potencialmente reduzir a complicação da contratura capsular¹⁶.

Com o surgimento repentino da complicação grave e inesperada relacionada ao BIA-ALCL, que possivelmente está associada à textura da superfície da prótese de silicone, a segurança do implante mamário tornou-se um tópico popular com um número substancial de fatos desconhecidos e a necessidade de reavaliação. Além disso, crescem também as preocupações quanto à possibilidade de efeitos adversos

maiores e inesperados associados ao próprio implante mamário, ou à textura de sua superfície, incluindo o desenvolvimento ou recorrência de outros tipos de câncer. Pacientes com histórico de câncer de mama cujas mamas foram reconstruídas com implantes, especialmente com uso de implantes texturizados, podem estar particularmente preocupados⁴.

O intervalo de tempo desde a implantação até o diagnóstico de ALCL associado a implante mamário, varia desde uma faixa de 2 anos até 32 anos, contudo, o intervalo médio está entre 8 à 9 anos¹¹. A etiologia e patogênese da BIA-ALCL ainda não são bem compreendidas, no entanto, a relação entre o BIA-ALCL e os implantes texturizados tem levado ao desenvolvimento de vários estudos. Visto que o implante é capaz de promover infiltração de células T e resposta imune, a inflamação crônica tem sido proposta como potencial fator etiológico e é amplamente reconhecido o papel da inflamação crônica no desenvolvimento de linfoma^{17, 18}.

Há uma falta de padronização no tratamento para pacientes com linfoma anaplásico de grandes células, o que dificulta bastante escolher alguma conduta a ser realizada. Apesar disso, Clemens e colaboradores (2015), enfatizam a importância da excisão cirúrgica completa para evitar a recidiva da doença. De fato, entre todos os pacientes, aqueles que foram submetidos à excisão cirúrgica completa tiveram melhora da sobrevida livre de eventos e global em comparação com aqueles com cirurgia, quimioterapia ou radioterapia limitada. É recomendada, portanto, a remoção do implante, capsulectomia total e a remoção de qualquer massa com confirmação de margens negativas, tanto para doença limitada ao derrame quanto para doença infiltrativa¹⁰.

Um estudo de coorte realizado por Lee e colaboradores (2020), com 650 pacientes, observou que o tipo de superfície do implante usado para reconstrução pode ser associado à recidiva do câncer de mama. Implante texturizado poderia estar associado ao maior risco para recorrência do que o uso de um implante liso, independente de outros fatores⁴.

Em outro estudo, Nelson e colaboradores (2020) identificaram que, após a colocação de próteses texturizadas, o BIA-ALCL pode ter uma taxa de incidência mais alta do que a estimada. Além disso, o estudo estima que devido ao número de pacientes com próteses de silicone texturizados, a prevalência de BIA-ALCL

provavelmente aumentará nos próximos anos. Além disso, o estudo refere que a redução da incidência proporcionada pela troca de implantes ou conversão de tecido autólogo permanece indescritível e justifica um exame cuidadoso¹⁹.

Diante do exposto e da relevância da possibilidade de relação entre a texturização da prótese de silicone e o linfoma anaplásico de grandes células, o presente estudo tem como objetivo analisar, de forma sistemática e reprodutível, os diversos artigos já publicados sobre essa associação.

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Revisão sistemática sem metanálise na qual utilizado o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

4.2 Estratégia de busca

A busca de artigos foi realizada no período de abril até agosto de 2021, na base de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed que foi realizada por meio da combinação de descritores, incluindo termos do *Medical Subject Headings (MeSH)*, dos descritores em Ciências da Saúde (DECs), e contrações dos descritores, realizando a busca de artigos em inglês e português. As palavras-chave são: *Anaplastic Large Cell Lymphoma; breast implants*. Os termos usados para a busca estão relacionados à população analisada: ("breast implantation"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "implantation"[All Fields]) OR "breast implantation"[All Fields]) AND ("lymphoma, large-cell, anaplastic"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "large-cell"[All Fields] AND "anaplastic"[All Fields]) OR "anaplastic large-cell lymphoma"[All Fields] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "large"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "anaplastic"[All Fields]) OR "lymphoma, large cell, anaplastic"[All Fields]).

A partir disso, foram incluídos na revisão sistemática: estudos observacionais sobre pacientes com linfoma e/ou implantação de próteses mamárias no período de 2016 a 2021. Referências presentes nos artigos selecionados também foram buscadas para integrar a revisão sistemática.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de Inclusão foram: Estudos observacionais no período de 2016 a 2021. Estudos com pacientes a partir de 18 anos, do sexo feminino que desenvolveram linfoma anaplásico de grandes células e fazem uso de implantes mamários texturizados.

Os critérios de exclusão foram: Estudos envolvendo outras doenças; estudos com animais, in vitro; resumos; anais de congresso; cartas.

4.4 Identificação e seleção dos estudos

Dois autores fizeram separadamente a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado, a fim de identificar somente os estudos que preenchiam corretamente os critérios de inclusão. Prosseguiram, dessa forma, com a leitura dos artigos a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática.

4.4 Extração de dados e análise

As características dos estudos extraídos incluíram: Autores, origem geográfica, período, definição do estudo, Idade dos pacientes, motivo do procedimento, duração da intervenção, superfície do implante, tipo de preenchimento, mama afetada e número de pacientes, no estudo, que desenvolveram linfoma anaplásico de grandes células. As variáveis desses estudos foram comparadas e os resultados resumidos em tabelas. A qualidade de cada estudo foi avaliada com base nos itens essenciais da iniciativa *Joanna Briggs Institute* (JBI).

4.5 Aspectos éticos

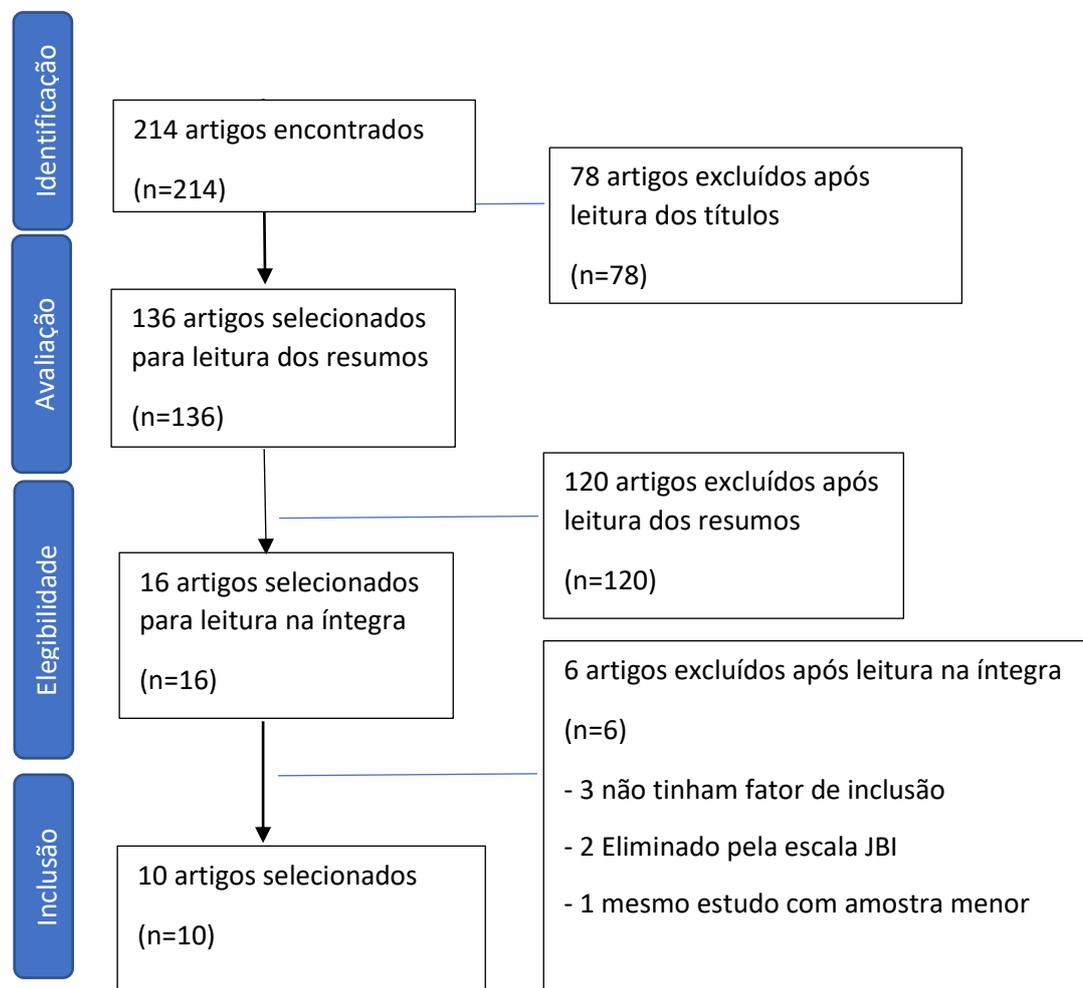
Por tratar-se de uma revisão sistemática, não foi necessária a submissão ao comitê de ética.

5. RESULTADOS:

5.1 Identificação e seleção dos estudos

Das 214 referências encontradas pela estratégia de busca, cento e dezenove estudos foram excluídos após leitura do título e resumo, sendo selecionados 17 estudos para leitura integral. Após isso, seis destes foram excluídos, sobrando 15 que foram incluídos para avaliação pelo método *Joanna Briggs Institute*, em que mais 2 foram excluídos por não alcançarem a média proposta. Por fim, 10 estudos foram incluídos na revisão sistemática.

FIGURA 1 - Fluxograma dos estudos avaliados.



PRISMA 2020. Adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuy *et al.* ²⁰.

5.2 Características gerais e clínicas dos estudos

As características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática estão relatadas na Tabela 1. Os artigos selecionados apresentaram duração que variou de três anos a vinte anos (um estudo não referiu o início). As amostras incluíram de 11

a 104 participantes. Sobre os estudos selecionados, todos foram estudos observacionais e a maior parte foi estudo de coorte, sendo selecionados 9 estudos de coorte²¹⁻²⁹ e um estudo de caso-controle³⁰. A idade dos pacientes selecionados nos estudos variou de 22,4 anos até 84 anos. Sobre o tipo de superfície de prótese selecionada, a maior parte das próteses eram texturizadas, sendo apenas 4 casos identificados fizeram uso de implantes lisos antes dos sintomas²⁵.

Em relação às características específicas (tabela 2), é possível perceber que a maioria das próteses implantadas são de material de silicone, e em alguns estudos é o único material utilizado para preenchimento protético. Em relação às mamas afetadas, os estudos que trazem registros, mostram casos afetando tanto o lado direito, quanto o lado esquerdo com números não discrepantes^{21-23,27-29}. Apenas os casos com mamas bilaterais trazem números menores nesses estudos^{27,29}. Quanto ao motivo do procedimento para uso de próteses, a maioria dos estudos trouxe casos de finalidade estética ou reconstrução mamária após remoção da mama²¹⁻³⁰. Apenas um estudo²² trouxe sobre pacientes que realizaram aumento após perda de peso (n=7) e outro estudo abordou sobre uso de prótese em paciente transgênero³⁰.

5.3 Detalhamento dos estudos incluídos:

Campanale e colaboradores²³ coletaram prospectivamente 46 casos de pacientes na Itália, do ano de 2010 a 2019, em busca de otimizar os tratamentos médicos e cirúrgicos para os estágios iniciais e avançados da doença. Nesse estudo, todos os casos eram de implantes texturizados, sendo 38 casos de próteses macrotextrizadas, 3 casos de próteses microtexturizadas, 1 caso de prótese de poliuretano e apenas um caso não informado sobre a textura. O tempo médio para o início dos sintomas é reduzido para $6,4 \pm 3,77$ anos (variação de 1 a 22 anos). O aumento do conhecimento também reduziu o tempo médio para o diagnóstico, de $7,2 \pm 3,71$ anos (variação de 2 a 22 anos).

Lock-Wilkinson e colaboradores²⁴ coletaram e, em seguida, analisaram casos de BIA-ALCL prospectivamente de outubro de 2015 a maio de 2019 na Austrália. Um total de 104 casos de BIA-ALCL foram diagnosticados na Austrália com exposição a 149 implantes mamários exclusivos. A idade média dos pacientes era de 48,2 anos (variação, 22,4-78,5 anos). Eles tiveram um tempo médio desde a cirurgia de implante ao diagnóstico de 6,8 anos. Todas as superfícies das próteses

dos casos confirmados eram texturizadas. A indicação de uso de implante foi para aumento cosmético primário em 70% dos casos, reconstrução pós-câncer de mama em 23% e após perda de peso / gravidez em 7%.

Lyapchev e colaboradores²⁵ realizaram, nos Estados Unidos um estudo de coorte retrospectivo e prospectivo em que foram analisadas capsulectomias completas sem lesões macroscópicas distintas de pacientes com linfoma anaplásico de grandes células. Nesse estudo, foram identificados 50 pacientes que realizaram capsulectomias completas, e dentre esses, foram coletadas informações sobre a superfície de prótese de 32 pacientes, e todas eram texturizadas.

Ruffenach e colaboradores²⁶ realizaram um estudo retrospectivo dos casos franceses de BIA-ALCL diagnosticados pela rede Lymphopath e relatados à Agência Nacional de Segurança Médica (ANSM). Desejando obter dados complementares sobre a história do uso de implantes, foi enviado um questionário aos respectivos cirurgiões. A idade média dos pacientes foi de 59 anos. Doze casos ocorreram após aumento cosmético da mama, 22 após mastectomia por neoplasia e dois após simetrização com uso de prótese da mama contralateral a uma mastectomia por neoplasia. Todos os 36 casos identificados, foram após uso de próteses texturizadas.

McCarthy e colaboradores²⁷ identificaram em seu estudo, nos Estados Unidos, 186 casos com BIA-ALCL do registro PROFILE (Registro de Pacientes e Resultados para Implantes de Mama e Etiologia e Epidemiologia do Linfoma Anaplásico de Grandes Células), dos quais, 89 casos estavam detalhados e foram escolhidos para o estudo. O tempo médio desde o implante de qualquer prótese até o diagnóstico de BIA-ALCL foi de 11 anos (variação = 2–44 anos; n = 89). Todos os pacientes tinham história de implante de prótese texturizada. Não houve pacientes com histórico de uso de prótese apenas lisa. Neste estudo, foram relatadas 3 mortes.

Lamaris e colaboradores²⁸ revisaram retrospectivamente e prospectivamente todos os pacientes com BIA-ALCL em 2 centros de cuidados terciários e 1 centro privado de cirurgia plástica de 1998 a 2017. O estudo aborda sobre o tratamento para BIA-ALCL. Foram diagnosticados 66 pacientes com BIA-ALCL consecutivos e 18 realizaram reconstrução. Todos foram expostos a próteses de superfície

texturizada pelo menos uma vez em sua história clínica. Sete pacientes (39%) receberam reconstrução imediata e 11 (61%) receberam reconstrução tardia. Os tipos de reconstrução incluíram implantes lisos (72%), mastopexia imediata (11%), retalhos autólogos (11%) e lipoenxertia (6%). No final do estudo, noventa e quatro por cento estavam satisfeitos ou muito satisfeitos com as reconstruções, enquanto 6% estavam muito insatisfeitos com os implantes lisos.

Collins e colaboradores²⁹ buscaram estudos publicados de BIA-ALCL de 1997 a 2018 e casos não publicados dos autores foram revisados retrospectivamente, e pacientes com doença avançada foram selecionados. O tratamento e os resultados foram comparados com um controle de indivíduos de BIA-ALCL sem doença avançada. Trinta e nove pacientes com BIA-ALCL avançada foram identificados que tinham doença bilateral (n = 7), linfonodo e metástases de órgãos além de morte relacionada à doença (n = 8). Sessenta e cinco pacientes foram incluídos em um grupo de controle de comparação. Desses 39 casos estudados, 24 utilizaram próteses de superfície texturizada e os outros 15 não havia informação. Em comparação com o grupo de controle, os pacientes com doença avançada tiveram um tempo significativamente mais longo desde o diagnóstico até a cirurgia definitiva.

Dashevsky e colaboradores³⁰ realizaram o estudo em um grande centro de oncologia, nos Estados Unidos, analisando pacientes mulheres submetidas à reconstrução com implante e com diagnóstico de BIA ALCL entre 2010 e 2016. A coorte de pacientes incluiu 11 mulheres com BIA ALCL. O tempo médio desde a colocação do implante mamário até o diagnóstico foi de 10 anos (intervalo: 6-14). O BIA-ALCL foi identificado em pacientes com próteses salinas e de silicone. Os implantes eram texturizados em 63% e desconhecidos em 36% dos casos.

De Boer e colaboradores³¹ realizaram um estudo de caso-controle, na Holanda, que buscava determinar os riscos relativos e absolutos de BIA-ALCL em mulheres com implantes mamários. Foram identificados todos os pacientes com diagnóstico de linfoma não Hodgkin primário na mama, entre 1990 e 2016. As próteses, entre os casos de BIA-ALCL, foram mais frequentemente macrotextrizadas (23 macrotextrizados de 28 implantes totais conhecidos) do que o esperado.

Ferrufino-Schmidt e colaboradores³², em um estudo realizado nos Estados Unidos, buscaram descrever as características patológicas dos linfonodos de pacientes com BI-ALCL e avaliar o impacto prognóstico de envolvimento linfonodal. Foram encontrados 14 pacientes que preenchiam os critérios do estudo. Dos 6 pacientes que tinham informação sobre a superfície de prótese, todos tinham próteses texturizadas.

Tabela 1: Características Gerais dos Estudos (n=10).

Autores	Local	Período	Casos de BIA-ALCL	Tipo de Estudo	Intervalo de idade dos pacientes (anos)	Tipo de superfície da prótese
Campanale <i>et. al.</i> 2020	Itália	2010-2019	46	Coorte Retrospectiva	30-73 anos	Macrotextrizado = 38 casos, microtetrizado = 3 casos, Poliuretano = 4 casos , Não sabe= 1 caso.
Loch-Wilkinson <i>et.al.</i> 2020	Austrália	2007-2019	104	Coorte prospectivo e retrospectivo	22,4 a 72,5 anos	Texturizados = 104 casos
Lyapichev <i>et. al.</i> 2020	Estados Unidos	1997-2017	50	Retrospectivo de Banco de dados	35 a 77 anos	Texturizados = 32 casos, Não informado = 18 casos

McCarthy <i>et al.</i> 2019	Estados Unidos	2012-2018	89	Coorte Prospectivos e Retrospectivos	31-84 anos	Texturizado = 69 casos , lisos= 4 casos , Não reportado= 15 casos
Ruffenach <i>et al.</i> 2019	França	NR-2017	36	Coorte Retrospectiva	23-70 anos	Texturizados = 36 casos
Lamaris <i>et al.</i> 2019	sem informação	1998-2018	66- trataram 18 pac	Coorte Retrospectiva	37-69 anos	Texturizados = 18 casos
Collins <i>et al.</i> 2019	Estados Unidos	1997-2018	39	Coorte Retrospectiva	29-77 anos	Texturizados = 24 casos, Desconhecidos = 15 casos
Dashevsky <i>et al.</i> 2018	Estados Unidos	2010-2016	11	Coorte Retrospectiva	35-77 anos	Texturizados = 7 casos , Desconhecidos = 4 casos

De Boer <i>et al.</i> 2018	Holanda	1990-2016	32	Estudo de caso-controle	29-73 anos	Macrotexturizados = 23 casos , Microtexturizado = 5 casos , Desconhecido = 4 casos
Ferrufino-Schmidt <i>et al</i>	Estados Unidos	1997-2016	14	Coorte Retrospectiva	40-77 anos	Texturizado= 6 casos , Não informado = 8 casos

NR= não referido

Tabela 2: Características específicas do estudo (n=10)

Autores	Preenchimento do implante	Mama afetada	Motivo do procedimento	Tempo medio de diagnostico
Campanale <i>et al.</i> 2020	Silicone= 1 caso, Salino/silicone (duplo lúmen) =1 caso.	NR	Reconstrução= 27 casos, Estética = 19 casos	7,2 +/- 3,71 anos (2 a 22 anos)

Loch-Wilkinson <i>et.al.</i> 2020	NR	Lado esquerdo= 49 casos, Lado direito= 55 casos	Estética= 67 casos , Reconstrução = 21 casos, por perda de peso= 7 casos, Sem registro= 9 pacientes	6,8 anos (0,1 a 27 anos)
Lyapichev <i>et. al.</i> 2020	Silicone= 24 casos, Solução salina= 21 casos	Lado esquerdo= 23 casos, Lado direito= 26 casos	Estético= 27 casos; Reconstrução = 21 casos	NR
McCarthy <i>et. al.</i> 2019	Silicone= 65 casos, poliuretano= 2 casos , Não informados = 22 casos	NR	Estético=42, Reconstrução= 47	09 anos
Ruffenach <i>et. al.</i> 2019	NR	NR	Estético= 12 casos , 22= Reconstrução, 2 Aumento de mama contralateral	11 anos
Lamaris <i>et al.</i> 2019	Silicone= 20 casos	NR	Reconstrução= 4 casos , Estética = 16 pacientes	7,7 anos

Collins <i>et. al.</i> 2019	Silicone= 22 casos , Solução salina= 12 casos , Silicone/ salino= 1 caso, Desconhecido = 3 casos , Desconhecido = 1 caso	Bilateral= 8 casos, Lado direito = 16 casos, Lado esquerdo = 15 casos	Reconstrução= 11 casos, Estético =28 casos	NR
Dashevsky <i>et. al.</i> 2018	Silicone= 5 casos , salino= 4 casos , desconhecidos= 2 casos	Lado direito= 5 casos , Lado esquerdo = 6 casos	Reconstrução pós carcinoma= 9 casos; Estética= 2 casos	10 anos
De Boer <i>et. al.</i> 2018	Silicone= 28 casos.	NR	Estética= 21 casos , Reconstrução = 10 casos , Aumento transgênero = 1 caso	13 anos (1-39 anos)
Ferrufino-Schmidt <i>et al</i>	Silicone = 8, salina = 2, silicone/ salina = 1 caso	Direito= 9 casos , Esquerdo= 3 casos, Bilateral= 2 casos	Estética= 6 casos, Reconstrução = 8 casos	de 5 a 34 anos

NR= Não referi

7. DISCUSSÃO:

No presente estudo, buscou-se avaliar a relação entre a texturização das superfícies de próteses mamárias e o Linfoma Anaplásico de Grandes Células. Os dados encontrados apontam que há um aumento de risco de BIA-ALCL em pacientes com implantes mamários texturizados. Todos os estudos analisados apontaram que a maioria dos casos confirmados da doença apresentavam texturização na superfície da prótese implantada ou histórico de uso anterior - escolhidas para uso - devido às taxas mais baixas de contração capsular e rotação da prótese, em relação às de superfícies lisas, o que corrobora com a possível hipótese de associação entre texturização e a BIA-ALCL.

A maior parte dos estudos selecionados foi realizada nos Estados Unidos, o que deve ser influenciado pelo fato de ser um dos países líderes em realização de procedimentos cirúrgicos estéticos no mundo. Segundo Jalalabadi et al., a mamoplastia de aumento é o procedimento estético mais comum dos Estados Unidos desde o ano 2000. É, ainda, o país líder em número desse procedimento, sendo que em 2018 foi o país onde mais foi realizado, representando 17,3% dos casos realizados em todo o mundo³¹. No entanto, por conta das limitações devido à pequena quantidade de estudos e de casos e por ser uma doença rara e recente, ainda não é possível afirmar a relação causal para o BIA-ALCL. Entre as limitações na documentação do número de casos, existem também as variáveis geográficas e a mudança constante do mercado de cirurgia plástica.

É importante destacar que a maioria dos estudos apresenta pacientes que utilizam próteses mamárias de superfície texturizada. Isso ocorre principalmente devido ao maior uso desse tipo de prótese em todo o mundo, o que pode ter contribuído para a maior parte dos pacientes que desenvolveram a doença utilizarem ou já terem o histórico de uso de prótese com superfície com texturização.

De acordo com Marra e colaboradores, apesar dos casos com próteses mamárias texturizadas serem predominantes, ainda não foi provada se há associação entre as próteses lisas com os casos de BIA-ALCL, por conta principalmente de uma menor utilização desse tipo de implante e a consequente escassez de estudos para avaliar

o risco relacionado a esse tipo de textura. Além disso, atualmente ainda não existe um sistema único de classificação de textura utilizado por todos os fabricantes³².

Segundo K Groth e colaboradores, devido à raridade de ocorrência do BIA-ALCL, a coleta de relatos de casos, em bancos de dados compartilhados, representa o único método disponível para obter informações documentadas sobre este linfoma. Vários esforços foram feitos nesse sentido. Países como Austrália, Nova Zelândia, Itália, Holanda e EUA criaram registros consistentes de implantes mamários. No entanto, na maioria dos países, não há sistemas de registro para implantes mamários. O mercado brasileiro de próteses mamárias é o segundo maior do mundo, com vários fabricantes, e quase exclusivamente implantes texturizados. Contudo, ainda existe não mais do que uma dúzia de casos relatados no país. Além disso, o autor afirma que a notificação do BIA-ALCL no Brasil é não bem estruturada, levando à subnotificação³³.

Segundo di Pompeo e colaboradores, os resultados, atualmente, mostram uma tendência ao aumento de casos, que deve ser devido a uma maior sensibilização após preocupação global. Por outro lado, a má implementação das diretrizes recentemente reconhecidas pode causar o não reconhecimento ou erros diagnósticos, levando a uma subestimação dessa condição. Além disso, o autor relata que os registros de implantes baseiam-se em relatos voluntários e, por conseguinte, a confiabilidade desses números é muito relativa e continuará sendo, até que esses registros se tornem obrigatórios³⁴.

Vale ressaltar, no entanto, que o presente estudo apresenta algumas limitações. Dentre elas, destaca-se que alguns estudos não mencionaram sobre a texturização de prótese de grande parte dos casos selecionados, o que pode indicar um risco de viés de sobre essa questão. Somada a essa questão, a maioria dos estudos realizados foram retrospectivos com uso de bases de dados, o que corroborava com a falta de informações pesquisadas. Além disso, poucos estudos avaliaram diretamente a texturização das próteses mamárias relacionadas ao surgimento do BIA-ALCL, o que faz com que não se priorize a seleção de pacientes de acordo com a superfície de prótese, e que sejam selecionados casos de pacientes sem essa informação.

Apesar do Brasil ser um dos países com os maiores números de cirurgias plásticas, poucos estudos no país abordaram sobre a relação entre o BIA-ALCL e a texturização protética, sendo a maioria em questão, relatos de caso clínico, os quais não foram selecionados para o estudo. Dessa forma, é importante a realização de mais pesquisas de qualidade científica no país, com estudos de coorte ou caso controle, utilizando bases de dados confiáveis, além de estudos que avaliem as diferentes superfícies das próteses. A obtenção desses dados de forma consistente pode auxiliar a compreender a relação causal entre a texturização das próteses e o BIA-ALCL.

7. REFERÊNCIAS:

1. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJ, Wessels WL, Magnusson M, Papadopoulos T, Connell T, Lofts J, Locke M, Hopper I, Cooter R. Breast implant–associated anaplastic large cell lymphoma in Australia and New Zealand: high-surface-area textured implants are associated with increased risk. *Plastic and reconstructive surgery*. 2017 Oct 1;140(4):645-54.
2. Tandon VJ, DeLong MR, Ballard TN, Clemens MW, Brandt KE, Kenkel JM, Cederna PS. Evolving trends in textured implant use for cosmetic augmentation in the United States. *Plastic and reconstructive surgery*. 2018 Dec 1;142(6):1456-61.
3. U.S. Food and Drug Administration Center for Breast ImplantAssociated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL).
<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm>. Acesso em: 07 de abril de 2021
4. Lee KT, Kim S, Jeon BJ, Pyon JK, Mun GH, Ryu JM, Lee SK, Yu J, Kim SW, Lee JE, Nam SJ. Association of the implant surface texture used in reconstruction with breast cancer recurrence. *JAMA surgery*. 2020 Dec 1;155(12):1132-40.
5. Rondón-Lagos M, Rangel N, Camargo-Villalba G, Forero-Castro M. Biological and genetic landscape of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL). *European Journal of Surgical Oncology*. 2020 Nov 2.
6. Rastogi P, Deva AK, Prince HM. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Current hematologic malignancy reports*. 2018 Dec;13(6):516-24.
7. American Society of Plastic Surgeons. BIA-ALCL resources: Frequently asked questions. Disponível em: <https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/health-policy/bia-alcl-physician-resources/frequently-asked-questions>. Acesso em: 07 de abril de 2021
8. Hapgood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2015 Jul 2;126(1):17-25. doi: 10.1182/blood-2014-10-567461.

9. Drexler HG, Gignac SM, von Wasielewski R, Werner M, Dirks WG. Pathobiology of NPM-ALK and variant fusion genes in anaplastic large cell lymphoma and other lymphomas. *Leukemia*. 2000 Sep;14(9):1533-59.
10. Clemens MW, Horwitz SM. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J*. 2017 Mar 1;37(3):285-289.
11. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, Kanagal-Shamanna R, de Jong D, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol*. 2014 Jan 10;32(2):114-20
12. Tardío JC, Granados R. Axillary Lymphadenopathy: An Outstanding Presentation for Breast Implant-Associated ALK-Negative Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Int J Surg Pathol*. 2015 Aug;23(5):424-8.
13. Jones P, Mempin M, Hu H, Chowdhury D, Foley M, Cooter R, Adams WP Jr, Vickery K, Deva AK. The Functional Influence of Breast Implant Outer Shell Morphology on Bacterial Attachment and Growth. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Oct;142(4):837-849.
14. Burg G, Kempf W, Haeffner A, Döbbeling U, Nestle FO, Böni R, Kadin M, Dummer R. From inflammation to neoplasia: new concepts in the pathogenesis of cutaneous lymphomas. *Recent Results Cancer Res*. 2002;160:271-80. doi: 10.1007/978-3-642-59410-6_32. PMID: 12079224.
15. Doren EL, Miranda RN, Selber JC, Garvey PB, Liu J, Medeiros LJ, Butler CE, Clemens MW. U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2017 May;139(5):1042-1050. doi: 10.1097/PRS.00000000000003282
16. Brody GS. On the safety of breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 1997 Oct;100(5):1314-21.
17. Hu H, Jacombs A, Vickery K, Merten SL, Pennington DG, Deva AK. Chronic biofilm infection in breast implants is associated with an increased T-cell lymphocytic infiltrate: implications for breast implant-associated lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Feb;135(2):319-329

18. Zucca E, Bertoni F, Vannata B, Cavalli F. Emerging role of infectious etiologies in the pathogenesis of marginal zone B-cell lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2014 Oct 15;20(20):5207-16. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0496. PMID: 25320370.
19. Nelson JA, Dabic S, Mehrara BJ, Cordeiro PG, Disa JJ, et al. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma Incidence: Determining an Accurate Risk. *Ann Surg*. 2020 Sep 1;272(3):403-409.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Vol. 372, The BMJ*. *BMJ*
21. Campanale A, Spagnoli A, Lispi L, Boldrini R, Marletta M. The crucial role of surgical treatment in BIA-ALCL prognosis in early-and advanced-stage patients. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2020 Aug 26;146(5):530e-8e.
22. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Magnusson MR, Cooter R, Shaw K, French J, Vickery K, Prince HM, Deva AK. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in Australia: a longitudinal study of implant and other related risk factors. *Aesthetic surgery journal*. 2020 Jul 13;40(8):838-46.
23. Lyapichev KA, Piña-Oviedo S, Medeiros LJ, Evans MG, Liu H, Miranda AR, Hunt KK, Clemens MW, Stewart JM, Amin MB, Quesada AE. A proposal for pathologic processing of breast implant capsules in patients with suspected breast implant anaplastic large cell lymphoma. *Modern Pathology*. 2020 Mar;33(3):367-79.
24. Ruffenach L, Bruant-Rodier C, Goldammer F, Ramelli E, Bodin F, Dissaux C. Thirty-six (36) French cases of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL): What do we know about their prosthetic histories, and what conclusions may be drawn?. In *Annales de chirurgie plastique et esthetique* 2019 Jul 19 (Vol. 64, No. 4, pp. 285-292).
25. McCarthy CM, Loyo-Berrios N, Qureshi AA, Mullen E, Gordillo G, Pusic AL, Ashar BS, Clemens MW, Sommers K. Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology (PROFILE): Initial Report of Findings 2012–2018. *Plastic and reconstructive surgery*. 2019 Mar;143(3):65S.

26. Lamaris GA, Butler CE, Deva AK, Miranda RN, Hunt KK, Connell T, Lipa JE, Clemens MW. Breast reconstruction following breast implant–associated anaplastic large cell lymphoma. *Plastic and reconstructive surgery*. 2019 Mar 1;143(3S):51S-8S.
27. Collins MS, Miranda RN, Medeiros LJ, de Meneses MP, Iyer SP, Butler CE, Liu J, Clemens MW. Characteristics and treatment of advanced breast implant–associated anaplastic large cell lymphoma. *Plastic and reconstructive surgery*. 2019 Mar 1;143(3S):41S-50S.
28. Dashevsky BZ, Gallagher KM, Grabenstetter A, Cordeiro PG, Dogan A, Morris EA, Horwitz SM, Sutton EJ. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: Clinical and imaging findings at a large US cancer center. *The breast journal*. 2019 Jan;25(1):69-74.
29. Ferrufino-Schmidt MC, Medeiros LJ, Liu H, Clemens MW, Hunt KK, Laurent C, Loftis J, Amin MB, Chai SM, Morine A, Di Napoli A. Clinicopathologic features and prognostic impact of lymph node involvement in patients with breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *The American journal of surgical pathology*. 2018 Mar;42(3):293.
30. de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, Overbeek LI, de Boer JP, Hijmering NJ, Sernee A, Klazen CA, Lobbjes MB, van der Hulst RR, Rakhorst HA. Breast implants and the risk of anaplastic large-cell lymphoma in the breast. *JAMA oncology*. 2018 Mar 1;4(3):335-41.
31. Jalalabadi F, Doval AF, Neese V, Andrews E, Spiegel AJ. Breast Implant Utilization Trends in USA versus Europe and the Impact of BIA-ALCL Publications. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2021 Mar;9(3).
32. Marra A, Viale G, Pileri SA, Pravettoni G, Viale G, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a comprehensive review. *Cancer Treatment Reviews*. 2020 Mar 1;84:101963.
33. K Groth A, Graf R. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) and the textured breast implant crisis. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2020 Feb;44(1):1-2.
34. di Pompeo FS, Paolini G, Firmani G, Sorotos M. History of breast implants: Back to the future. *JPRAS open*. 2022 Mar 11.

ANEXO A

Checklist do JBI (The Joanna Briggs Institute) para análise crítica das séries de casos *tradução própria

Estudo	1. Houve critérios claros para inclusão na série de casos?	2. A condição foi medida de maneira padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	3. Foram usados métodos válidos para a identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?	4. A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?	5. A série de casos teve inclusão completa de participantes?	6. Houve um relato claro da demografia dos participantes do estudo?	7. Houve relatos claros das informações clínicas dos participantes?	8. Os desfechos ou resultados de acompanhamento dos casos foram claramente relatados?	9. Houve demonstrativos claros das informações demográficas dos locais/clínicas apresentados?	10. A análise estatística foi apropriada?	Incluir/Excluir	Qualidade dos estudos (%)
Campanale et al. (21)	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Incluir	77,8
Loch-Wilkinson et al. (22)	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Incluir	77,8
Lyapichev et al. (23)	Sim	Sim	Sim	Incerto	Não	Não	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	66,7
McCarthy et al. (25)	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Incluir	77,8
Ruffenach et al. (24)	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Não	Sim	Não	NA	Incluir	66,7
Lamaris et al. (26)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Incluir	77,8
Collins et al. (27)	Sim	Sim	Sim	Incerto	Não	Não	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	66,7
Dashevsky et al. (28)	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	77,8
De Boer et al. (30)	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Incluir	77,8
Ferruffino-Schmidt et al. (29)	Sim	Sim	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	88,