



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

JADER NUNES AMARAL

**USO DA ISOTRETINOÍNA NA RECUPERAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA
DE PACIENTES SUBMETIDOS A RINOPLASTIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Salvador
2021

JADER NUNES AMARAL

**USO DA ISOTRETINOÍNA NA RECUPERAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA
DE PACIENTES SUBMETIDOS A RINOPLASTIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientador: Prof. Dr Vinicio Moitinho do Carmo

Salvador
2021

RESUMO

INTRODUÇÃO: O resultado estético da rinoplastia em pacientes que têm características desfavoráveis é um desafio para a medicina há muito tempo, estudos recentes demonstram a possibilidade da isotretinoína ajudar no processo de recuperação pós-operatória da rinoplastia melhorando aspectos inflamatórios da pele que resultam em um nariz mais harmonioso e sem muitos riscos envolvidos. **OBJETIVO:** Verificar a produção de conhecimento acerca do uso da Isotretinoína em pacientes submetidos à rinoplastia. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada nas bases de dados *Pubmed*, Portal de Periódico CAPES e *SciELO*. Incluíram-se artigos que possuíam metodologia de coorte, ensaios clínicos e serie de caso. As análises do risco de viés dos artigos foram feitas através das ferramentas STROBE, CONSORT e JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series. **RESULTADOS:** foram encontrados 14 artigos, mas foi possível incluir apenas 4, os artigos somados deram um espaço amostral de 371 pacientes. Especialistas acompanharam os pacientes durante um ano analisando periodicamente sua evolução e constatando que a isotretinoína foi benéfica. Além disso foi levada em conta a satisfação dos pacientes que ao final do tratamento se demonstraram bastante satisfeitos com resultado do uso da Isotretinoína na rinoplastia. **CONCLUSÃO:** A isotretinoína acelera o processo de recuperação da rinoplastia em pacientes com a pele espessa, mas pode apresentar perigo para pacientes que têm a pele delgada.

Palavras-chave: Isotretinoína, Rinoplastia, Pele espessa.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aesthetic result of rhinoplasty in patients who have unfavorable characteristics has been a challenge for medicine for a long time, recent studies demonstrate the possibility of isotretinoin helping in the post-operative recovery process from rhinoplasty, improving inflammatory aspects of the skin that result in a nose more harmonious and without too many risks involved. **OBJECTIVE:** To verify the production of knowledge about the use of Isotretinoin in patients undergoing rhinoplasty. **METHODOLOGY:** This is a systematic literature review carried out in the Pubmed, Portal de Periódico CAPES and SciELO databases. Articles that had a cohort methodology, clinical trials and a case series were included. The risk of bias analyzes of the articles were performed using the STROBE, CONSORT and JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series tools. **RESULTS:** 14 articles were found, but it was possible to include only 4, the articles added together gave a sample space of 371 patients. Specialists followed the patients for a year, periodically analyzing their evolution and verifying that isotretinoin was beneficial. In addition, the satisfaction of patients who, at the end of the treatment, were quite satisfied with the result of using Isotretinoin in rhinoplasty. **CONCLUSION:** Isotretinoin speeds up the recovery process from rhinoplasty in patients with thick skin, but it can present danger to patients with thin skin.

Key words: Isotretinoin, Rhinoplasty, Thick Skin.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVO	8
3	REVISÃO DE LITERATURA	9
4	MÉTODOS	13
5	RESULTADOS	15
6	DISCUSSÃO	20
7	CONCLUSÃO	23
	REFERÊNCIAS	24
	ANEXOS	26

1- INTRODUÇÃO

A sociedade contemporânea tende a adotar padrões para definir o que é bonito ou não. A face está sujeita a muitos desses padrões e o nariz mais aceitável hoje é aquele reto, estreito, com a ponta projetada para cima, moderada rotação, volume e largura. Nesse contexto, pessoas que não se encaixam nesse padrão começaram a procurar a rinoplastia como solução para o problema.^{1,2,3}

A rinoplastia é um procedimento cirúrgico tem como fundamento a construção de um nariz com uma bonita estrutura, em harmonia com o restante da face. Existem dois tipos de rinoplastia, a Endorrinoplastia se caracteriza pela ausência da incisão transcolumelar, ou seja, todas as incisões são intravestibulares, enquanto a Rinoplastia aberta tem uma via de acesso que expõe todo o arcabouço osseocartilaginoso, cada uma tendo seus benefícios e contraindicações. A durabilidade e qualidade do resultado cirúrgico estéticos ou até mesmo funcionais dependem muito do conhecimento do cirurgião. Uma vez que, em mãos experientes, o manuseamento da arquitetura esquelética nasal pode ser realizado com risco mínimo e completo controle, tudo isso preservando a função das vias aéreas nasais. Para além do seu potencial estético, a rinoplastia também pode ser utilizada para corrigir erros funcionais, como por exemplo em pessoas respiradoras bucais ou leptorrinos (mais adaptados a climas frios).^{3,4}

Embora os resultados cirúrgicos tenham se tornado muito melhores com o tempo, o revestimento de tecido externo da pele, muitas vezes apresenta uma difícil questão a um resultado cosmético satisfatório. Em narizes com pele grossa, e respostas de recuperação caracteristicamente hostis, com frequência combinam para atrapalhar ou até mesmo danificar modificações estéticas e funcionais do esqueleto, e assim tirar o sucesso do resultado cirúrgico. Para este subgrupo de pacientes, uma estratégia de tratamento específica é imprescindível para lidar com a espessura da pele e controlar as respostas de cura desfavoráveis. Se forem utilizados os corretos recursos de modo preciso para tratar a pele espessa, resultados cosméticos muitas vezes melhoram substancialmente, podendo até anular os efeitos negativos causados por esse tipo de pele.⁵

Nesse contexto, a isotretinoína, um fármaco muito utilizado para tratar acne e rosácea, começou a ser estudada como opção no tratamento pós-operatório de paciente com esse tipo de pele, demonstrando resultados positivos com os pacientes obtendo melhoras significativas na textura de pele do rosto e do nariz. Ainda assim, esse é um tema muito recente, tendo sido produzidos poucos estudos até o momento, e por isso essa revisão sistemática busca fazer uma verificação na produção de conhecimento acerca do uso da isotretinoína como forma de melhorar o resultado da rinoplastia em pacientes com pele espessa.⁶

2- OBJETIVO

Verificar a produção de conhecimento acerca do uso da Isotretinoína em pacientes submetidos à rinoplastia.

3- REVISÃO DE LITERATURA

3.1-Visão geral

A pele é o maior órgão do corpo humano, servindo como barreira física que está constantemente se renovando e protegendo os órgãos internos do corpo contra o ambiente externo. No rosto, essa barreira tem características particulares: redesenho sobre os montes e sulcos criados pelo esqueleto facial e seus músculos e tecidos subjacentes, dando a cada rosto uma identidade única.⁷

Dependendo da espessura da pele, alguns dos recursos serão mais perceptíveis; e dependendo da qualidade desta pele, elasticidade, hidratação, destaques e o brilho serão percebidos com mais facilidade. Os cirurgiões plásticos faciais estão constantemente trabalhando para diferentes características faciais de pacientes que tentam melhorar características, corrigir deformidades ou rejuvenescer características de envelhecimento. Ao longo dos anos, foi demonstrado que nem todas as técnicas usadas funcionam da mesma maneira ou fornecem os mesmos resultados consistentes em diferentes tipos de pele.⁸

Entre os recursos encontrados, esse impacto resulta em mais formas negativas em pacientes com a pele grossa, que é mais comum em pessoas mestiças e pode variar com a idade e o sexo. Embora as características dessa pele espessa variar, tende a haver, entre outras coisas, mais volume e menos elasticidade e qualidade de redesenho. Por esse motivo, edema pós-cirúrgico pode ser um problema nessa pele, tornando esses pacientes um problema muito mais difícil de tratar.⁹

3.2-Rinoplástia:

A rinoplastia é definida como um procedimento cirúrgico que altera a forma ou a aparência do nariz enquanto preservando ou melhorando as vias aéreas nasais. O principal motivo da cirurgia pode ser estético, funcional, ou ambos, e pode incluir adjuvantes procedimentos no septo nasal, válvula nasal, cornetos nasais, ou seios paranasais.¹⁰

A rinoplastia é mais do que um procedimento cosmético, porque muitas vezes procura melhorar a função, melhorando a respiração nasal e aliviando a obstrução congênita

ou adquirida. Ou seja, o desfecho na aparência pode ser uma consequência de abordar uma anormalidade funcional (por exemplo, desvio de septo caudal, comprometimento da válvula nasal) e para fins cosméticos (por exemplo, um procedimento cosmético para corrigir danos de um acidente). Fica notória a importância dessa cirurgia, quando dados epidemiológicos mostram que nos países da América Latina, a rinoplastia é o procedimento cosmético facial mais comumente realizado.^{3,4}

Há uma carga ou risco potencial elevado assumido por ambos, paciente e cirurgião, quando a cirurgia estética é realizada em pacientes com psicopatologia preexistente. Uma alta incidência de predisposição psicopatológica foi identificada entre os pacientes que desejam rinoplastia. Porque a rinoplastia altera significativamente a aparência dos pacientes ("mudança de tipo"), ela pode demandar mais apoio psicológico do que outros tipos de cirurgia. Curiosamente, a maioria dos pacientes que encontraram benefícios com o rinoplastia continua a notar os efeitos mesmo 5 anos após a cirurgia, com relato de melhora nas relações sociais; porém, a insatisfação do paciente após a cirurgia acarreta um fardo adicional, mesmo se o cirurgião considerou a cirurgia, de forma objetiva, bem-sucedida.⁶

A supressão do inchaço pós-operatório, inflamação e cicatrizes ativas costumam ser tão importante quanto o próprio procedimento cirúrgico, e negligências em controlar a cicatrização de feridas pós-operatórias é talvez a causa mais comum de falha do tratamento. Ironicamente, os resultados desfavoráveis são frequentemente atribuídos à própria diluição da pele, quando o verdadeiro culpado geralmente é a falha em suprimir adequadamente o espessamento cirúrgico da pele. Nesse contexto, podemos ver o quanto é importante uma recuperação bem-sucedida em pacientes que apresentam a pele espessa do ponto de vista psicológico e técnico.⁷

3.3- Isotretinoína:

A isotretinoína é um princípio ativo presente em um fármaco muito conhecido, o Roacutan, tem como nome químico: (2 Z, 4 E, 6 E, 8 E) -3,7-Dimetil-9- (2,6,6-trimetilciclohex-1-enil) nona-Ácido 2,4,6,8-tetraenóico. A isotretinoína é administrada por via oral para o tratamento de acne grave que não respondeu a outras medidas,

também é aplicado topicamente em formas mais suaves de acne. Não é indicado para acne adolescente não complicada e não é licenciado para acne pré-púbere.¹¹

A isotretinoína também foi testada em várias outras doenças de pele e em algumas formas de doença neoplásica. Repetidos usos normalmente não são recomendados, mas ocasionalmente podem ser obrigatórios. No entanto, uma vez que a acne pode continuar a melhorar após a interrupção da isotretinoína, deve haver pelo menos um período de 2 meses sem drogas antes de começar a repetir o tratamento. Para o tratamento tópico da acne, um gel contendo 0,05% da isotretinoína é aplicada moderadamente uma ou duas vezes ao dia. A resposta terapêutica pode não ser evidente por 6 a 8 semanas. Além disso, existem estudos que associam o fármaco com o surgimento de doenças psiquiátricas, como depressão e ansiedade, também existe o tão conhecido efeito hepatóxico, logo seu uso deve ser muito cuidadoso.^{11,12}

A isotretinoína é absorvida pelo trato gastrointestinal e absorção pode ser aumentada pelos alimentos. Absorção sistêmica mínima ocorre após tratamento tópico. As concentrações plasmáticas máximas ocorrem de 1 a 4 horas após as doses orais. Pela via oral a biodisponibilidade é baixa, possivelmente devido ao metabolismo na parede intestinal, e por ser metabolizada do fígado primeiro. A isotretinoína liga-se fortemente às proteínas plasmáticas. É metabolizado no fígado em seu principal metabólito, 4-oxo-isotretinoína; lá há também alguma isomerização de isotretinoína em tretinoína. Vários “citocromos As” isoenzimas P450 estão envolvidas no metabolismo da isotretinoína, incluindo CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 e CYP2B6. Isotretinoína, tretinoína e seus metabólitos passam por reciclagem entero-hepática. A meia-vida da isotretinoína é de 10-20 h, enquanto a do metabólito 4-oxo pode ser de até 50 h; o retorno aos níveis fisiológicos de retinóides leva cerca de 2 semanas após interromper a terapia.¹²

Quantidades iguais de uma dose aparecem nas fezes, principalmente como fármaco inalterado e na urina como metabólitos. A isotretinoína atravessa a placenta, mas não se sabe se a isotretinoína é distribuída no leite materno, entretanto sua lipossolubilidade torna isso possível. Este fármaco é um derivado de ácido retinóico oralmente ativo para o tratamento de acne nodulocística refratária grave. Ele atua principalmente reduzindo o tamanho da glândula sebácea e produção de sebo, e como resultado altera a superfície composição lipídica da pele. A microflora bacteriana

da pele é reduzida, provavelmente como resultado de fatores sebáceos alterados. Isotretinoína de 1 e 2 mg / kg / dia por 3 e 4 meses pode reduzir de 60% e 95% respectivamente a depuração de lesões inflamatórias em pacientes com graves acnes nodulocísticas recalcitrantes, com evidência de cicatrização contínua e remissões esperadas em muitos pacientes após a suspensão do tratamento.^{11,12}

Doses tão baixas como 0,1 mg / kg / dia também se mostraram eficazes na eliminação das lesões; no entanto, com tais doses baixas, a duração da remissão após a descontinuação da duração da terapia é geralmente mais curta. Resultados encorajadores também foram vistos em um pequeno número de pacientes com rosácea, foliculite Gram-negativa, doença de Darier, doença ictiose e pitíriase rubra pilar.^{13,14}

Fica evidente como a número de glândulas sebáceas ou o excesso de sua atividade é o que prejudica o processo de recuperação na rinoplastia de pacientes de pele grossa, logo, para tentar amenizar o quadro começou-se o estudo da isotretinoína e retinóides nesse tipo de situação, os mais recentes artigos indicam primeiro uma tentativa tópica de manuseamento do medicamento que seria com retinóides classe A, caso não haja sucesso, então passar para o medicamento oral, que seria a própria isotretinoína. Observou-se que com esse tratamento houve um melhor desenho e definição da ponta do nariz, também diminuição de inflamação no local da cirurgia, como efeitos colaterais são vistos um ressecamento de pele, lábios, olhos e nada além disso. Mesmo com todas essas evidências, o tema é recente e o debate ainda precisa de muitos estudos para consolidar a medida terapêutica.^{6,15,16}

4- METODOLOGIA

4.1 Delineamento

Trata-se de um estudo descritivo, tipo revisão sistemática sobre a utilização da isotretinoína em pacientes submetidos a rinoplastia. O modelo PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (ANEXO A) foi escolhido como guia para esta revisão.¹⁷

4.2 Estratégia de busca

A estratégia PICO foi utilizada para definir a pergunta de investigação e construir as estratégias de busca, sendo “P”, pacientes de pele espessa submetidos a rinoplastia, “I” o uso da isotretinoína, e “O” um melhor resultado estético nesses pacientes. Foram utilizados trabalhos científicos divulgados nas bases de dados eletrônicas PubMed, periódico capes e Scielo. Os descritores (DeCS) aplicados foram em inglês: Rhinoplasty, Isotretinoin, think skin. Os descritores foram pesquisados com o uso do boleano “and”.

ESTRATÉGIAS DE BUSCA: PUBMED	
<i>(Rhinoplasty) AND (Isotretinoin)</i>	
<i>((surgery) AND (think skin)) AND (isotretinoin)</i>	

4.3 Critérios de elegibilidade

Foram selecionados artigos de relevância sobre o tema, tendo como guia a estratégia PICO mencionada. Foram incluídos estudos observacionais, ensaios clínicos, além desses, devido a pouca quantidade de artigos encontrados e selecionados após aplicação das ferramentas para avaliação de risco de viés, que culminou na inclusão de três artigos, foi necessário a inclusão de um artigo na modalidade séries de caso. Não houve período limite estabelecido para inclusão dos artigos pois a quantidade de artigos disponíveis já estava pequena. Foram excluídos artigos duplicados e estudos

que não correlacionavam a isotretinoína com a rinoplastia. A busca dos artigos ocorreu durante o período de março a outubro de 2021.

4.4 Seleção de estudos e coleta de dados

A identificação e seleção dos estudos foi feita em etapas: Primeiramente foi realizada a pesquisa nas bases de dados procurando por estudos que atendessem os critérios de inclusão. Após isso foi feita a leitura dos resumos dos artigos para saber se algum se encaixa no critério de exclusão. Por fim foi feita a leitura integral dos artigos para inclusão daqueles com a pontuação mínima de 70% dos itens contidos no STROBE – *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (ANEXO B), no *The CONSORT statement* (ANEXO C), e no *JBICritical Appraisal Checklist for Case Series* (ANEXO D)^{18,19,20}.

4.5 Variáveis do estudo

As seguintes variáveis foram analisadas: idade, sexo, dose administrada, resultado estético, satisfação do paciente com o resultado da rinoplastia e efeitos colaterais.

4.6 Análise de dados dos artigos

A coleta de dados ocorreu por meio da leitura e fichamento dos artigos selecionados na plataforma Mendeley.

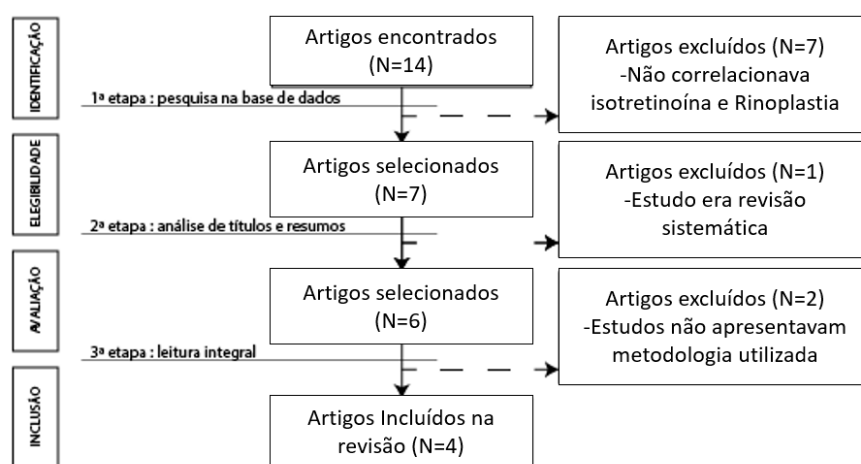
4.7 Análise de viés dos artigos

As iniciativas STROBE, CONSORT e JBI oferecem um modelo para ser seguido em estudos observacionais, ensaio clínicos e séries de caso respectivamente, que permite um relato mais adequado e padronizado dos estudos. Os itens são distribuídos em um checklist contendo 22, 25 e 10 pontos respectivamente, que abordam pontos no título, no resumo, na introdução, nos objetivos, na metodologia, nos resultados e nas discussões dos estudos. Na presente revisão, foram incluídos apenas os estudos que contemplaram acima de (70%) do checklist proposto por essas iniciativas.

5- RESULTADOS

Foram 14 artigos encontrados com os descritores utilizados, levando em conta os critérios de inclusão e exclusão 4 foram selecionados para compor o estudo. (Figura1).

Figura 1: Processo de seleção dos artigos



Destes 4 artigos selecionados, 1 é do tipo observacional retrospectivo, 2 são ensaios clínicos randomizados e 1 é série de casos; todos foram escritos na língua inglesa e publicados entre 2005 e 2020. O score dos checklists variou de 72,7% a 100% (Tabela 1).

Tabela 1: Características Gerais dos Estudos Seleccionados. Mar-out, 2021. Salvador, BA.

Autor, ano, país	Desenho do estudo	Idioma	STROBE/CONSORT/JBI
Cobo e Vitery, 2016, EUA	Retrospectivo	Inglês	72,7%
Yahyavi et al, 2020, IRAN	Ensaio Clínico	Inglês	76%
Sazgar et al, 2018, EUA	Ensaio Clínico	Inglês	86,4%
Allen e Rhee, 2005, EUA	Série de caso	Inglês	100%

No total, 371 pacientes (N=371), foram analisados nessa revisão, A maioria deles foram avaliados por especialistas como pacientes que tinham a pele espessa, exceto 3 pacientes que não foram classificados desse modo no estudo de *Allen e Rhee*²¹ todos os pacientes foram submetidos a rinoplastia. 193 pacientes fizeram o uso da isotretinoína e 178 não usaram a droga, 154 não fez uso e fizeram uso de placebo 24 pacientes.

Quanto as características desses pacientes no grupo que tomou a isotretinoína 139 eram mulheres 54 eram homens, no grupo que não utilizou o medicamento 134 eram mulheres e 44 eram homens. O estudo observacional não levou em conta a idade dos pacientes, a série de caso tiveram pacientes apenas no grupo da isotretinoína e a média de idade foi de 22,66 anos. O estudo *Yahyavi et al*²² teve média de idade 24,3 anos para os que tomaram isotretinoína e 25,2 anos para os que não tomaram, já o *Sazgar et al*²³ 28,46 para o grupo da isotretinoína e 30,12 no grupo placebo. (Tabela 2)

Tabela 2 - Características dos pacientes. Mar-out, 2021. Salvador, BA.

ESTUDO	GRUPO	MÉDIA DE IDADE	PORCENTAGEM SEXO FEMININO
COBO E VITERY	Isotretinoína	-	60%
	Controle	-	-
YAHYAVI ET AL	Isotretinoína	24,3 anos	68%
	Controle	25,2 anos	67%
SAZGAR ET AL	Isotretinoína	28,46 anos	83,3%
	Controle	30,12 anos	79,2%
ALLEN E RHEE	Isotretinoína	22,66 anos	66,6%
	Controle	-	-

Legenda: - = dados não fornecidos pelo estudo

As doses de Isotretinoína administradas pelo estudo *Cobo e Vitery*²⁴ variaram entre 0,25mg/kg até 1mg/kg/dia, por um período que também variou de 4 a 6 meses, sendo definidas por um dermatologista que os acompanhou durante todo período do estudo. Já no de *Yahyavi et al*²² a dose se manteve em 0,3mg/kg/dia, e diferentemente dos outros estudos o medicamento começou a ser utilizado antes da cirurgia, em um período de duas semanas antes da cirurgia até 2 meses depois. No estudo de *Sazgar et al*²³, a dose também se manteve constante, dessa vez em 0,5mg/kg/dia, a administração foi iniciada 1 mês após a cirurgia tendo sido utilizada pelos pacientes nesses 3 meses seguidos desde que foi iniciado o tratamento. Por sua vez, o artigo de *Allen e Rhee*²¹ trouxe 3 pacientes que após serem submetidos a rinoplastia (7 meses – 2 anos após), por acaso começaram a fazer uso de isotretinoína para tratar acne, depois dessa utilização do medicamento os pacientes retornaram relatando problemas estéticos no nariz como assimetria, colapso alar, proeminência de cartilagem e “bossa” na ponta nasal, todas elas relacionadas a um excessivo afinamento da pele. Fora esses efeitos colaterais diretamente relacionados ao nariz, foram relatados por alguns dos pacientes que utilizaram o medicamento: Pele, olhos e lábios secos, quelite, cefaleia e secreção sanguinolenta. (Tabela 3)

Tabela 3 - Dose de Isotretinoína administrada e frequência de efeitos colaterais por número de pacientes. Mar-out, 2021. Salvador, BA.

AUTOR	DOSE	EFEITOS COLATERAIS
COBO E VITERY	0,25mg/kg-1mg/kg/dia	-
YAHYAVI ET AL	0,3mg/kg/dia	30 pacientes
SAZGAR ET AL	0,5mg/kg/dia	3 pacientes
ALLEN E RHEE	-	3 pacientes

Legenda: - = dados não fornecidos pelo estudo

O resultado do tratamento foi julgado através da satisfação do paciente com o resultado da cirurgia, e com o julgamento de profissionais acerca do resultado estético. Para esses profissionais terem uma base de comparação foram tiradas fotos no pré-operatório, que foram comparadas após a cirurgia; no estudo *Cobo e Viteri*²⁴, as fotos pós-operatórias foram tiradas após 6 meses e 1 ano da cirurgia, o de *Yahyavi et al*²² também seguiu esse padrão, já o *Sazgar et al*²³ tirou fotos no mês 3, 6, 1 ano após a cirurgia. Nos casos de *Allen e Rhee*²¹ os pacientes saíram da cirurgia satisfeitos com o resultado estético e funcional, mas após o uso da isotretinoína retornaram insatisfeitos e foram tiradas fotos nesse último momento. Os estudos mediram a satisfação do paciente e o resultado estético final através de escalas em que o pacientes e os profissionais davam notas para o resultado da rinoplastia em cada um desses meses, ao final do processo de avaliação foi feita a média para saber se realmente houve diferença no resultado entre os grupos do estudo (Tabela 4).

Tabela 4: Comparação entre os grupos dos estudos, levando em consideração as médias da satisfação do paciente e da avaliação profissional após 1 ano. Mar-out, 2021. Salvador, BA.

ESTUDOS	MÉDIA DE SATISFAÇÃO DO PACIENTE	MÉDIA DE AVALIAÇÃO DOS PROFISSIONAIS
COBO E VITERY	-	IS > CTR
S. YAHYAVI	IS>CTR	IS>CTR
AMIR A. SAZGAR	IS>CTR	IS>CTR
ALLEN E RHEE	-	-

Legendas: IS= Grupo da isotretinoína, CTR= Grupo controle, -= Dados não fornecidos pelo estudo

6- DISCUSSÃO:

Na presente revisão sistemática realizada com 4 estudos, envolvendo um total de 371 pacientes, foram encontradas evidências de que a isotretinoína é benéfica na recuperação pós-operatória de pacientes com pele espessa submetidos a Rinoplastia. Entretanto encontrou-se a possibilidade de haver um risco estético, principalmente em pacientes que já têm a pele delgada.

6.6- Pele do paciente:

A primeira coisa a ser considerada ao avaliar a necessidade do paciente tomar isotretinoína após uma rinoplastia é a característica de sua pele. É de pleno conhecimento que pacientes com a pele mais espessa são os que estão mais suscetíveis a ter uma pior recuperação nessa cirurgia, devido a mecanismos inflamatórios específicos, e por isso cogita-se a possibilidade do uso da Isotretinoína. Nos estudos de *Cobo e Vitory*²⁴, *Yahyavi et al*²² e *Sazgar et al*²³ ficou demonstrada uma melhora significativa do resultado da rinoplastia com melhora da definição da ponta nasal, aspecto da pele etc. Entretanto, esses estudos não englobam pacientes com outros tipos de pele além da pele espessa. Já no estudo de *Allen e Rhee*²¹ os pacientes apresentaram complicações que possivelmente estavam associadas à isotretinoína pois os sintomas começaram no mínimo 6 meses após a utilização do medicamento, sendo que estes pacientes, diferentemente dos outros estudos, tinham a pele mais delgada, que normalmente não são um problema como a pele mais espessa, mas também contém riscos atribuídos como por exemplo atrofia e formação de "bossas" após a rinoplastia. Nesse contexto, apesar das fortes evidências de que a Isotretinoína é benéfica para pacientes de pele espessa, com diminuição de edema, melhora de definição da ponta do nariz entre outros. É necessária uma investigação mais apurada quanto aos outros tipos de pele que não sejam a pele mais grossa, levando em conta a possibilidade de até ser prejudicial para o resultado estético final do paciente que já tem a pele fina, uma vez que a isotretinoína deixará a pele ainda mais delgada, isso pode implicar em danos estruturais e estéticos.⁹

6.2- Risco do medicamento

Algumas publicações relataram a possibilidade da isotretinoína dificultar o reparo tecidual com conseqüente pior cicatrização de feridas após uma cirurgia. Essa premissa é adotada por diversos cirurgiões na atualidade, que até recomendam a descontinuação do medicamento para ser feita alguma cirurgia eletiva. Mas levando em consideração a dose utilizada pelos estudos *Yahyavi et al*²² e *Sazgar et al*²³, pode-se afirmar que é seguro a utilização da Isotretinoína na recuperação operatória de pacientes com pele espessa, uma vez que as doses utilizadas foram pequenas (<0,5mg/kg) se comparadas aos dos estudos que indicam a descontinuação (>0,5mg/kg) e mesmo assim os resultados positivos na recuperação pós rinoplastia foram alcançados. Além disso essa baixa dose pode fazer com que o paciente tolere mais o tratamento e tenha uma melhor adesão, ao observar que está tendo menos efeitos colaterais no geral. Tendo em vista o benefício do paciente, esses colaterais relatados foram pequenos se comparado ao benefício trazido pelo medicamento.²⁵

6.3- Menor tempo de recuperação:

Levando em consideração a avaliação dos médicos especialistas e a satisfação do paciente, temos que no estudo de *Cobo e Vitery*²⁴ e no de *Yahyavi et al*²² o resultado estético causado pela Isotretinoína ao final dos 12 meses de acompanhamento foi muito satisfatório, já no de *Sazgar et al*²³ ao final de 12 meses a diferença do resultado entre o grupo do medicamento e o grupo controle não teve relevância estatística, comparativamente no *Yahyavi et al*²² a diferença de satisfação dos paciente entre os grupos do estudo no final do tratamento não foi tão grande quando nos 6 primeiros meses. Fica a necessidade de investigar melhor se o resultado ao longo do tempo realmente é diferente ou igual, mas algo que convergiu nos estudos foi o fato de que nos meses iniciais do acompanhamento a diferença de resultado entre o grupo do medicamento e o grupo controle foi muito grande em favor da isotretinoína, isso demonstra uma maior velocidade na recuperação pós rinoplastia utilizando a Isotretinoína, que leva a um resultado estético satisfatório em menos tempo. Então uma paciente que teria que aguardar 1 ano para ter um resultado operatório esperado, com a isotretinoína poderá ter em 6 meses ou menos, isso é muito importante pois a

cirurgia plástica é uma das áreas médicas mais associada a satisfação do paciente, o fato dele se sentir mais autoconfiante com sua imagem, e poder voltar para atividades sociais mais rapidamente é imprescindível.²⁶

6.4-Limitações do Estudo

Devido a recente descoberta do tema, existem poucos estudos publicados a respeito do uso da isotretinoína no contexto da rinoplastia, assim o estudo não conseguiu incluir muitos assuntos tendo um pequeno tamanho amostral. Além disso, para atingir uma quantidade de artigos maior e enriquecer o estudo, foi necessária a inclusão de uma série de caso na revisão sistemática, metodologia que não é comum ser incluída nas modalidades de revisões sistemáticas.

7- CONCLUSÃO:

Apesar das limitações mencionadas, a partir dos resultados obtidos nos artigos que compuseram amostra, este estudo conclui que a Isotretinoína acelera o processo de recuperação pós rinoplastia em pacientes com a pele espessa. Existe a possibilidade de o resultado com o uso do medicamento ser melhor nesse tipo de paciente também, mas são necessárias mais publicações sobre esse desfecho. Além disso, foi possível verificar que a Isotretinoína pode ser prejudicial no resultado estético de pessoas que não têm a pele espessa. Tendo isso em vista, novos estudos sobre o tema são encorajados de forma a colaborar com a área de cirurgia plástica e oferecer um melhor tratamento para pacientes que têm fisiologicamente dificuldade para alcançar um bom resultado estético na rinoplastia.

REFERÊNCIAS:

1. Sheen JH, Sheen AP. *Aesthetic Rhinoplasty*. 2nd ed. St Louis, Mo: Quality Medical Publishing, 1998.
2. Sheen JH. *Aesthetic Rhinoplasty*. St Louis: Mosby, 1978.
3. Monastério FO. The Non-Caucasian patient. In: Gunter JP, Rohrich RJ, Adams WP Jr. *Dallas Rhinoplasty: Nasal Surgery by the Masters*. 1st ed. St Louis, Mo: Quality Medical Publishing, Inc, 2002, p 952
4. Gruber RP. Open rhinoplasty: concepts and techniques. In: Mathes SJ. *Plastic Surgery*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc, 2006, p 473.
5. Daniel RK. *Rhinoplasty: An Atlas of Surgical Techniques*. 1st ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
6. Heppt M V., Kirchberger MC, Ruzicka T, Berking C, Heppt WJ. Indications and Use of Isotretinoin in Facial Plastic Surgery. *Facial Plast Surg*. 2018;34(1):75–81.
7. Bouguila J, Khochtali H. Facial plastic surgery and face recognition algorithms: Interaction and challenges. A scoping review and future directions. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2020 Dec;121(6):696-703. doi: 10.1016/j.jormas.2020.06.007. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32574869.
8. Ishii LE, Tollefson TT, Basura GJ, Rosenfeld RM, Abramson PJ, Chaiet SR, et al. Clinical Practice Guideline: Improving Nasal Form and Function after Rhinoplasty. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2017;156(2_suppl):S1–30.
9. Davis RE, Hrisomalos EN. Surgical Management of the Thick-Skinned Nose. *Facial Plast Surg*. 2018 Feb;34(1):22-28. doi: 10.1055/s-0037-1617421. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29409100.
10. Cafferty, A., & Becker, D. G. (2016). Open and Closed Rhinoplasty. *Clinics in Plastic Surgery*, 43(1), 17–27. doi:10.1016/j.cps.2015.09.002
11. Khalil NY, Darwish IA, Al-Qahtani AA. Isotretinoin. *Profiles Drug Subst Excipients Relat Methodol*. 2020;45:119–57.
12. Swartout B, Toriumi DM. Rhinoplasty. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Aug;15(4):219-27. doi: 10.1097/MOO.0b013e32825ea2d8. PMID: 17620894.
13. Zouboulis CC. Isotretinoin revisited: Pluripotent effects on human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol*. 2006;126(10):2154–6.
14. Heppt M V., Kirchberger MC, Ruzicka T, Berking C, Heppt WJ. Indications and Use of Isotretinoin in Facial Plastic Surgery. *Facial Plast Surg*. 2018;34(1):75–81.
15. Guyuron B, Lee M. An Effective Algorithm for Management of Noses with Thick Skin. *Aesthetic Plast Surg*. 2017;41(2):381–7.

16. Chagpar AB. Surgical Management of the Breast. *DeckerMed Complex Gen Surg Oncol*. 2018;22–8.
17. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 Jan 2;350:g7647. doi: 10.1136/bmj.g7647. Erratum in: *BMJ*. 2016 Jul 21;354:i4086. PMID: 25555855
18. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP da. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559–65.
19. Cuschieri S. The CONSORT statement. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(5):S27–30.
20. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, Stephenson M, Aromataris E. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evid Synth*. 2020 Oct;18(10):2127-2133. doi: 10.11124/JBISRIR-D-19-00099. PMID: 33038125.
21. Allen BC, Rhee JS. Complications associated with isotretinoin use after rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg*. 2005 Mar-Apr;29(2):102-6. doi: 10.1007/s00266-004-0041-5. Epub 2005 Apr 7. PMID: 15803349.
22. Yahyavi S, Jahandideh H, Izadi M, Paknejad H, Kordbache N, Taherzade S. Analysis of the Effects of Isotretinoin on Rhinoplasty Patients. *Aesthet Surg J*. 2020 Nov 19;40(12):NP657-NP665. doi: 10.1093/asj/sjaa219. PMID: 32756944.
23. Sazgar AA, Majlesi A, Shooshtari S, Sadeghi M, Sazgar AK, Amali A. Oral Isotretinoin in the Treatment of Postoperative Edema in Thick-Skinned Rhinoplasty: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Aesthetic Plast Surg*. 2019 Feb;43(1):189-195. doi: 10.1007/s00266-018-1252-5. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30288563.
24. Cobo R, Vitery L. Isotretinoin Use in Thick-Skinned Rhinoplasty Patients. *Facial Plast Surg*. 2016 Dec;32(6):656-661. doi: 10.1055/s-0036-1596045. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28033642.
25. Ungarelli LF, Hetem CM, Farina Junior JA. Is it safe to operate on patients taking isotretinoin? *Aesthetic Plast Surg*. 2016;40(1):139-148.
26. Patrocínio LG, Patrocínio TG, Patrocínio JA. Approach for Rhinoplasty in African Descendants. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2021 Nov;29(4):575-588. doi: 10.1016/j.fsc.2021.06.008. PMID: 34579839.

ANEXOS

ANEXO A: PRISMA

Tabela 1 – Itens do *checklist* a serem incluídos no relato de revisão sistemática ou meta-análise.

Seção/tópico	N. Item do <i>checklist</i>	Relato na página n°
TÍTULO		
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.
RESUMO		
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.
INTRODUÇÃO		
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS).
MÉTODOS		
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Crítérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.
RESULTADOS		
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).
DISCUSSÃO		
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
FINANCIAMENTO		
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.

ANEXO B: Protocolo STROBE

STROBE guidelines		
Section/topic	Item number	Recommendation
Title and abstract	1	Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the manuscript
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	Cohort study – give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants; describe methods of follow-up Case-control study – give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection; give the rationale for the choice of cases and controls Cross-sectional study – give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants Cohort study – for matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed Case-control study – for matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers; give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement); describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses; if applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	Describe all statistical methods, including those used to control for confounding Describe any methods used to examine subgroups and interactions Explain how missing data were addressed Cohort study – if applicable, explain how loss to follow-up was addressed Case-control study – if applicable, explain how matching of cases and controls was addressed Cross-sectional study – if applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy Describe any sensitivity analyses
Results		
Participants	13*	Report numbers of individuals at each stage of study – e.g., numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analyzed Give reasons for nonparticipation at each stage Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	Give characteristics of study participants (e.g., demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders Indicate number of participants with missing data for each variable of interest Cohort study – summarize follow-up time (e.g., average and total amount)
Outcome data	15*	Cohort study – report numbers of outcome events or summary measures over time Case-control study – report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure Cross-sectional study – report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g., 95% confidence interval); make clear which confounders were adjusted for and why they were included Report category boundaries when continuous variables were categorized If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done – e.g., analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarize key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision; discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalizability	21	Discuss the generalizability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies

ANEXO C: The CONSORT Statement

Table 1: The CONSORT 2010 checklist

Section/topic	CONSORT 2010 checklist	
	Item number	Checklist item
Title and abstract	1a	Identification as a randomized trial in the title
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions
Introduction		
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of the rationale
	2b	Specific objectives or hypotheses
Methods		
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons
Participants	4a	Eligibility criteria for participants
	4b	Settings and locations where the data were collected
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons
Sample size	7a	How sample size was determined?
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines
Randomization		
Sequence generation	8a	The method used to generate the random allocation sequence
	8b	Type of randomization; details of any restriction (such as blocking and block size)
Allocation concealment mechanism	9	The mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (e.g., participants, care providers, those assessing outcomes) and how
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses
Results		
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned received intended treatment and were analyzed for the primary outcome
	13b	For each group, losses and exclusions after randomization, together with reasons
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up
	14b	Why the trial ended or was stopped
Baseline data	15	A table showing the baseline demographic and clinical characteristics for each group
Numbers analyzed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)
Discussion		
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, the multiplicity of analyses
Generalizability	21	Generalizability (external validity, applicability) of the trial findings
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence
Other information		
Registration	23	Registration number and name of trial registry
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available
Funding	25	Sources of funding and other support (such as the supply of drugs), the role of funders

Anexo D: JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
• Were there clear criteria for inclusion in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Did the case series have consecutive inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Did the case series have complete inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of clinical information of the participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was statistical analysis appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)
