



**Câmara Técnica de
Medicina Baseada em Evidências**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Tópico: *Indicações*

*De Ressonância Magnética de Mama
em pacientes com prótese mamária de silicone.*

Canoas, Fevereiro de 2009

Avaliação das evidências sobre o uso da RNM para rastreamento de ruptura de prótese mamária de silicone.

I – Data: 20/12/2008

II – Responsáveis Técnicos Avaliação - Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidência da Unimed Federação-RS: Dr. Jonathas Stiff, Dra. Carisi A Polanczyk, Dr. Alexandre Pagnoncelli, Dr. Fernando Herz Wolff, Dr. Luis Eduardo P Rohde, Dra. Mariana V. Furtado, Dra. Michelle Lavinsky,

Revisão de Especialista:

III – Especialidade Envolvida: Mastologia, Cirurgia Plástica.

IV – Enfoque: Rastreamento

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Outubro – 08

- Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.
- Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Novembro -08

- Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.
- Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Dezembro - 08

- Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.
- Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.
- Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Janeiro-09

- Apresentação da Recomendação na reunião do Colégio de Auditores.
- Consulta pública através do site da UNIMED (unimed.com.br)
- Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

ESTRATÉGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Busca de avaliações e recomendações referentes ao grau de evidência para o uso de RNM para rastreamento de ruptura de prótese mamária de silicone elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:

- National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Busca de revisões sistemáticas e meta-análises (PUBMED, Cochrane, National Guideline Clearinghouse (NGC)).

Busca de ensaios clínicos randomizados não contemplados nas avaliações ou meta-análises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Quando há meta-análises e ensaios clínicos, apenas estes estudos são contemplados.

Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.

Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

São avaliados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou meta-análises não são citados separadamente, a menos que justificado.

APRESENTAÇÃO DA RECOMENDAÇÃO

Descrição sumária da situação clínica e da tecnologia estudada. Discussão dos principais achados dos estudos mais relevantes e, com base nestes achados, redação das recomendações específicas. Quando necessário, são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

É descrito o nível de evidência que sustenta cada recomendação, conforme a tabela abaixo.

Graus de Recomendação	
A	Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de meta-análises ou revisões sistemáticas
B	Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados
C	Resultados derivados de séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas

1.CONDIÇÃO CLÍNICA

Em 2006, o FDA (Food and Drug Administration) determinou o uso rotineiro de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de mama para identificar com acurácia ruptura de implante de silicone. De acordo com esta recomendação, todas as mulheres com implante de prótese mamária devem realizar o rastreamento para ruptura de prótese de silicone. Este rastreamento, segundo o órgão americano deverá iniciar 3 anos após a colocação da prótese e, a partir de então, ser repetida a cada 2 anos [1].

Implantes mamários de silicone (com preenchimento de gel silicone ou solução salina) são usados por indicação estética ou na reconstrução mamária (pós mastectomia radical). O FDA aprovou o uso destes dispositivos em 2005 e, desde então, seu uso tem se tornado cada vez mais freqüente. Após comprovação na literatura médica de que a prótese de silicone não esta associada com risco de câncer de mama e doenças reumatológicas, houve um aumento significativo no número de mulheres que implantaram estas próteses. Atualmente, as próteses são fabricadas com um silicone tipo “gel de alta coesividade” (não líquido) o que diminui a taxa de complicações em relação às próteses mais antigas. No entanto, dentre as complicações possíveis das próteses de silicone, a mais temida é a sua ruptura, sendo a principal causa de remoção. O quadro clínico é variável e muitas vezes o diagnóstico é tardio. O silicone em contato direto com o tecido mamário pode causar deformidade da mama e granulomas de silicone [2]. No entanto, não há dados na literatura sobre a implicação clínica da ruptura silenciosa dos implantes de mama mais modernos (com gel de alta coesividade); qual a porcentagem destas rupturas que evoluem para ruptura franca e sintomática e a vantagem de remoção da prótese na ocasião do diagnóstico de ruptura silenciosa intracapsular [2].

Existem vários métodos alternativos disponíveis para detecção de ruptura do implante como a ultrassonografia, a mamografia e o exame clínico; entretanto alguns estudos sugerem que a RNM é o método de imagem com maior acurácia para o diagnóstico de ruptura de prótese mamária [3-5]. *Hölmich e col [13]* avaliaram uso da RNM em 64 mulheres em 118 implantes determinando sensibilidade e especificidade e acurácia para detectar ruptura de 89%, 97% e 92%, respectivamente.

2. OBJETIVOS DA RECOMENDAÇÃO

O objetivo deste documento é avaliar qual o embasamento científico para a recomendação de rastreamento de ruptura de prótese silenciosa de mama em mulheres assintomáticas com implantes de silicone. E qual o impacto nos custos ao realizar rastreamento com a RNM.

3. RESULTADOS DA BUSCA NA LITERATURA

Avaliações de tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence - Inglaterra): 0
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): 0
- OHTAC (Ontario Health Technology Advisory Committee): 0
- HTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – Inglaterra): 0
- NGC (Dept of Health - Estados Unidos): 0
- Diretrizes internacionais: 0
- Revisões Sistemáticas ou Metanálises: 1
- Ensaios clínicos randomizados: 0

Cher e col [5] publicaram uma metanálise de 18 estudos com 1039 mulheres. Os objetivos deste estudo foram avaliar a acurácia da RNM na detecção de ruptura de implante de silicone, explorar as implicações do uso RNM para rastreamento bem como estimar a prevalência de ruptura entre mulheres assintomáticas. A metanálise incluiu pacientes sintomáticos e assintomáticos. Os autores concluíram que o valor preditivo positivo (VPP) da RNM em detectar ruptura em mulheres sintomáticas é bom (> 80%), mas no subgrupo de mulheres assintomáticas (prevalência menor do que 10%) o VPP não excedeu 80%. Baseado nestes dados os autores relatam que a RNM tem um VPP insuficiente para ser usada como um exame de rastreamento em mulheres assintomáticas com prótese de silicone e deve ser usada como um método de imagem confirmatório no diagnóstico de ruptura de prótese mamária em mulheres sintomáticas.

Principais resultados:

- Foram identificados 18 estudos, com um total de 1039 mulheres que removeram 2039 implantes mamários.
- Idade média das mulheres estudadas foi de 40 a 48,9 anos, nos diferentes estudos.

- 6 estudos examinaram mulheres com vários tipos de implantes (com preenchimento salino, por exemplo), mas a grande maioria estudou os implantes de silicone.
- Nove estudos avaliaram os dados prospectivamente, com RNM interpretada antes da remoção cirúrgica do implante.
- Em 14 dos 18 estudos o resultado da RNM da mama foi usado na decisão clínica para indicar a retirada da prótese.
- A sensibilidade foi de 78 % (IC 95% 71 -83) e a especificidade foi de 91% (IC 95% 86-94).

Holmich e col [6] avaliaram uma coorte de mulheres que receberam implante silicone (indicação estética) desde 1973 a 1998. RNM foi realizada em 271 mulheres no momento do implante e uma segunda RNM foi realizada para avaliar a incidência de ruptura. Neste estudo ocorreram 5.3 rupturas por 100 implantes-ano [7].

Heden e col [8] publicaram estudo com 144 mulheres que realizaram rastreamento para ruptura silenciosa com RNM. Após tempo médio de implante de 6 anos, 99% dos implantes não evidenciaram ruptura na ressonância magnética, 0,3% tiveram ruptura confirmada pela RNM e 0,7% foram indeterminados. A prótese usada neste estudo foi da Inamed Style 410.

Mentors Core Study [9] publicado em 2007 avaliou 420 pacientes que realizaram rastreamento com RNM após 3 anos da colocação do implante de silicone. Houve 8 rupturas silenciosas detectadas apenas pela RNM, duas foram confirmadas após o explante das próteses na mesma paciente (ruptura extra-capsular). A probabilidade de ruptura foi menor no subgrupo de mulheres com implante primário da mama seja por indicação estética (0.5% de ruptura, $n = 202$) ou por reconstrução mamária (nenhum caso de ruptura, $n = 27$).

Este estudo mostra um índice de ruptura baixo, mas em uma população de mulheres com um curto intervalo de acompanhamento (apenas 3 anos). Já está estabelecido que a incidência de ruptura silenciosa aumenta com o tempo de colocação da prótese [ver figura 1]. Outro dado importante é que a maioria das rupturas ou suspeitas de rupturas identificadas na RNM não motivaram os

investigadores a indicar a retirada da prótese. Apenas uma paciente retirou cirurgicamente seu implante por ruptura bilateral e extra-capsular da prótese de silicone.

Collis e col [14] avaliaram 149 mulheres com RNM que aceitaram realizar RNM após colocação de prótese de silicone. As ressonâncias foram avaliadas independentemente por 2 radiologistas. O tempo médio das próteses foi de 8,9 anos. Vinte e três pacientes tiveram 33 rupturas de implante diagnosticadas por RNM e 21 pacientes (30 rupturas) realizaram retirada cirúrgica da prótese. Os autores observaram que a partir de 6 anos pós implante o risco de ruptura silenciosa aumenta significativamente e após 13 anos a prevalência de ruptura é 12% (Figura 1). A sensibilidade e especificidade da RNM em detectar ruptura variou entre os 2 radiologistas como é visto na Tabela 1.

Tabela 1

<i>Ressonância Magnética</i>	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP - Valor Preditivo Positivo (%)	VPN - Valor Preditivo Negativo (%)
Radiologista 1	86	48	62	77
Radiologista 2	71	95	94	77
Combinado	90	43	61	82

Adaptada do artigo referencia [14].

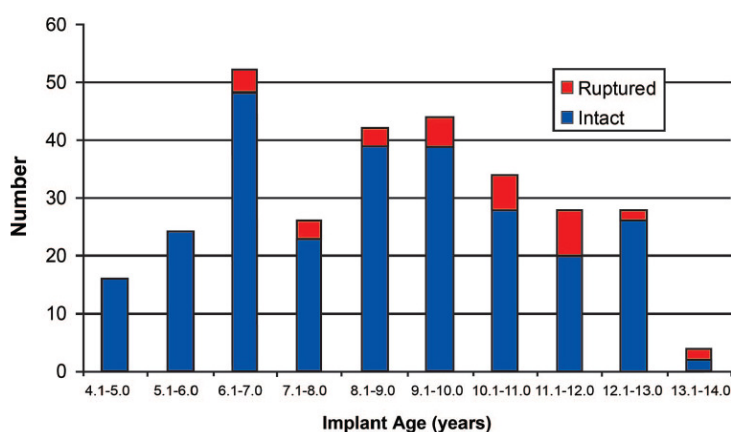


Figura 1 – Coorte mostrou que a incidência de ruptura é significativa a partir do sexto ano pós-colocação da prótese [14].

No *Allegran Core Study* [10] a percentagem de ruptura em uma coorte de 264 pacientes submetidos a rastreamento regular com RNM ao longo de 4 anos, foi de 2,7 a 4% (dependendo da indicação da colocação do implante – implantes primários para aumento volume da mama : 2,7% ; pacientes que tinham realizado troca do implante: 4%).

Di Benedetto e col [11] recentemente publicaram um estudo comparando a efetividade da mamografia, RNM e ultrassonografia na detecção de ruptura de implante de mama e correlacionaram os achados dos métodos de imagem com o padrão ouro, que é o achado cirúrgico depois da retirada da prótese (explante). Os autores avaliaram retrospectivamente (outubro de 2002 a julho de 2006) pacientes com implante de silicone que realizaram todos os exames acima referidos e aqueles que retiraram a prótese. Oitenta e dois implantes de mama, num total de 63 pacientes, foram analisados. O diagnóstico de ruptura foi subdividido em ruptura intracapsular (quando o silicone está delimitado por uma cápsula fibrosa) ou extracapsular (silicone no tecido mamário, fora da cápsula fibrosa). A Tabela 2 mostra os achados cirúrgicos (explante).

Tabela 2 – Achados Cirúrgicos

<i>Implantes avaliados</i>	82
<i>Implantes com ruptura confirmada no explante</i>	56
<i>Rupturas intracapsulares</i>	30
<i>Rupturas extracapsulares</i>	26
<i>Implantes sem Ruptura no explante</i>	26

Tabela 3 – Adaptação do artigo de Di Benedetto e col [11] mostra resultados dos 3 métodos de imagem comparados com padrão ouro (explante cirúrgico).

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP - Valor Preditivo Positivo (%)	VPN - Valor Preditivo Negativo (%)	Acurácia (%)
RNM	93	73	88	82	85
Mamografia	68	81	88	53	68
Ecografia	77	69	84	58	71

Baseado nos resultados da comparação em paralelo dos 3 métodos de imagem, os autores concluíram que mamografia e ultrasonografia também são métodos com especificidade aceitável para detecção de ruptura extracapsular, que é menos freqüente, mas consiste em uma indicação absoluta para remoção cirúrgica da prótese. O Algoritmo proposto por *Di Benetto e col* [ver figura 2] inclui a mamografia e ecografia como exames de primeira linha para rastreamento de ruptura de prótese mamária. Se eles forem inconclusivos ou mostrarem suspeita de ruptura intracapsular a paciente realizará RNM de mama. Com base nos dados apresentados pelos autores, a RNM é um exame com melhor acurácia porque é capaz de avaliar com maior precisão as rupturas intracapsulares, mas iniciar a investigação com exames de menor custo e com maior disponibilidade parece ser uma conduta aceitável.

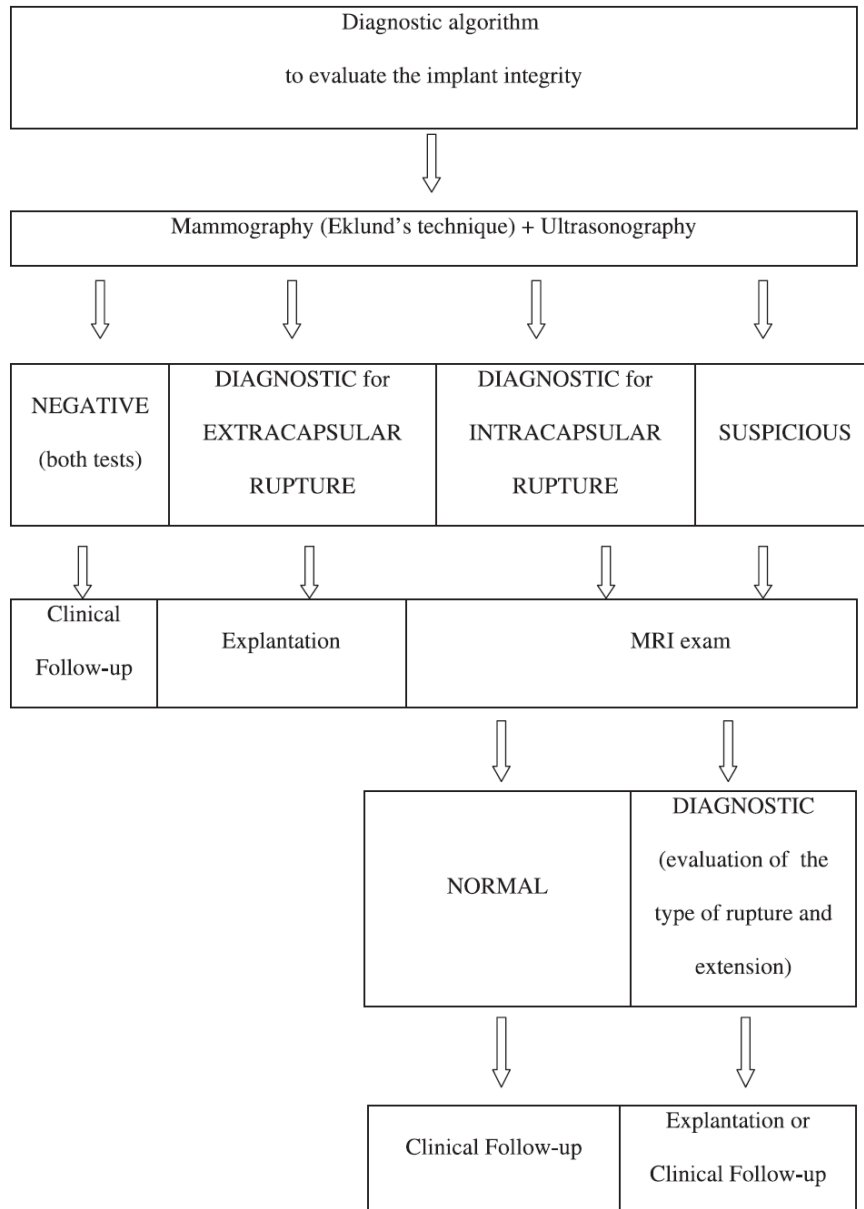


Figura 2- Algoritmo proposto por **Di Benetto e col.**

Scaranelo e col [12] avaliaram a ruptura de próteses mamárias de silicone por mamografia, ultra-sonografia e RNM em pacientes assintomáticas e correlacionaram com os achados cirúrgicos. Este estudo prospectivo realizado em São Paulo avaliou um grupo de 44 pacientes clinicamente assintomáticas para ruptura que retiraram a prótese por razões psicológicas ou estéticas. Foram realizadas mamografia e ecografia em 83 próteses e RNM em 77 próteses. A tabela 3 mostra os resultados dos 3 métodos de imagem usados neste estudo. Entre os 83 implantes estudados, 30 (36%) tiveram o diagnóstico de ruptura durante a cirurgia. O tempo médio dos implantes com ruptura foi de 11,7 anos. Os autores mencionam que a mamografia não é um exame adequado

para detecção de ruptura intracapsular ao contrário da RNM que é capaz de detectar rupturas intra e extra capsular. Este estudo mostrou taxas de sensibilidade e especificidade mais baixas que as descritas nos outros estudos avaliados até o momento (Tabela 4).

Tabela 4 – Principais Resultados

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP - Valor Preditivo Positivo (%)	VPN - Valor Preditivo Negativo (%)
RNM	64	77	57	81
Mamografia	20	89	50	66
Ecografia	30	81	47	67

4. SUMÁRIO DAS EVIDÊNCIAS, INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES

- Não foram identificados ensaios clínicos randomizados comparando desfechos clínicos em pacientes que realizaram ou não o rastreamento com RNM em busca de ruptura de implantes de silicone.
- A RNM é o método de imagem mais sensível para detecção de ruptura de implante mamário.
- Metanálise [5] com 18 estudos considerou que a RNM tem um VPP insuficiente para ser usada em todas as mulheres (principalmente grupo assintomático) com implantes de silicone.
- A prevalência de ruptura das próteses de silicone esta diretamente relacionada com a “idade” do implante. Vários estudos revisados nesta recomendação mostraram que a prevalência aumenta significativamente após o sexto ano do implante.
- Não há consenso na literatura médica sobre qual a melhor conduta frente ao diagnóstico de ruptura de implante intracapsular. Por outro lado, o diagnóstico de ruptura extracapsular é indicação de retirada cirúrgica do implante.

SÍNTESE DAS RECOMENDAÇÕES

1. **Não existem evidências científicas sólidas que embasem a realização de RNM de rotina para o rastreamento de rupturas em pacientes com prótese de silicone assintomáticas.**

Esta conclusão está embasada em metanálise que demonstra VPP insuficiente da RNM para mulheres assintomáticas com implantes de silicone. Além disto existe incerteza das implicações clínicas de rupturas silenciosas intra-capsulares.

2. **Existem métodos alternativos (ultrassom e mamografia) para a avaliação de rupturas de prótese de silicone que apresentam propriedades diagnósticas aceitáveis, são mais disponíveis e tem custo inferior. Algoritmos que utilizam estes testes, entretanto, não foram testados prospectivamente.**

(Recomendação de Grau B)

3. **A RNM apresenta acurácia global muito boa para o diagnóstico de rupturas de implantes mamários de próteses de silicone, podendo ser utilizada em casos selecionados (suspeita clínica de ruptura ou na presença de outros testes alterados).**

(Recomendação de Grau B)

5. BIBLIOGRAFIA

1. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves silicone gel-filled breast implants after in-depth evaluation. Available at: www.fda.gov/cdrh/breastimplants .
2. McCarthy CM, Pusic AL, Kerrigan CL. Silicone Breast Implants and Magnetic Resonance Imaging Screening for Rupture: Do U.S Food and Drug Administration Recommendations Reflect an Evidence-Based Practice Approach to Patient Care ? Plastic and Reconstructive Surgery. Volume 121:1127-1134.

3. Ikeda DM; Borofsky HB; Herfkens RJ; Sawyer-Glover AM; Birdwell RL; Glover GH. Silicone breast implant rupture: Pitfalls of magnetic resonance imaging and relative efficacies of magnetic resonance, mammography and ultrasound. *Plast Reconstr. Surg* 104:2054, 1999.
4. Caskey CI; Berg WA; Hamper UM; Sheth S; Chang BW; Anderson ND. Imaging spectrum of extracapsular silicone: Correlation of US, MR imaging, mammographic, and histopathologic findings. *Radiographics*19:S39, 1999.
5. Cher DJ; Conwell JA; Mandel JS. MRI for detecting silicone breast implant rupture: Meta-analysis and implications. *Ann Plast Surg* 47:367, 2001.
6. Holmich LR; Kjoller K; Vejborg I. Prevalence of silicone breast implant rupture among Danish women. *Plast Reconstr. Surg* 108:848, 2001.
7. Holmich LR; Friis D; Fryzek JP. Incidence of silicone breast implant rupture. *Arch Surg* 138:801, 2003.
8. Heden P; Bone B; Murphy DK. Style 410 cohesive silicone breast implants: Safety and effectiveness at 5 to 9 years after implantation. *Plast Reconstr. Surg* 118:1281, 2006.
9. Cunningham B. The Mentor Core Study on Silicone MemoryGel Breast Implants. *Plast Reconstr Surg* 120 (Suppl 1):19S, 2007.
10. Allegran, Inc. Inamed silicone-filled breast implants (webpage). Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf2/p020056c.pdf>.
11. Di Benedetto G; Cecchini S; Grassetti L; Baldassarre S; Valeri G; Leva L; Giuseppetti G; Bertani A. Comparative Study of Breast Implant Rupture Using Mammography, Sonography, and Magnetic Resonance Imaging: Correlation with Surgical Findings. *Breast Journal*, 14(6) 532-537, 2008.
12. Scaranelo AM, Marques AF, Smialowski EB, Lederman HM. Evaluation of the rupture of silicone breast implants by mammography, ultrasonography and magnetic resonance imaging in asymptomatic patients: correlation with surgical findings. *Sao Paulo Med Journal* 2004 Mar 4;122(2):41-47.
13. Hölmich LR, Vejborg I, Conrad C, Sletting S, McLaughlin JK. The diagnosis of breast implant rupture: MRI findings compared with findings at explantation. *Eur J Radiol* 2005 Feb;53(2):213-25.
14. Collis N; Litherland J; Enion D; Sharpe DT. Magnetic resonance imaging and explantation investigation of long-term silicone gel implant integrity. *Plast. Reconstr. Surg.* 120:1401, 2007.

15. Hölmich LR; Lipworth L; McLaughlin J; Friis S. Breast Implant Rupture And Connective Tissue Disease: A Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg* 120 (Suppl 1):62S, 2007.