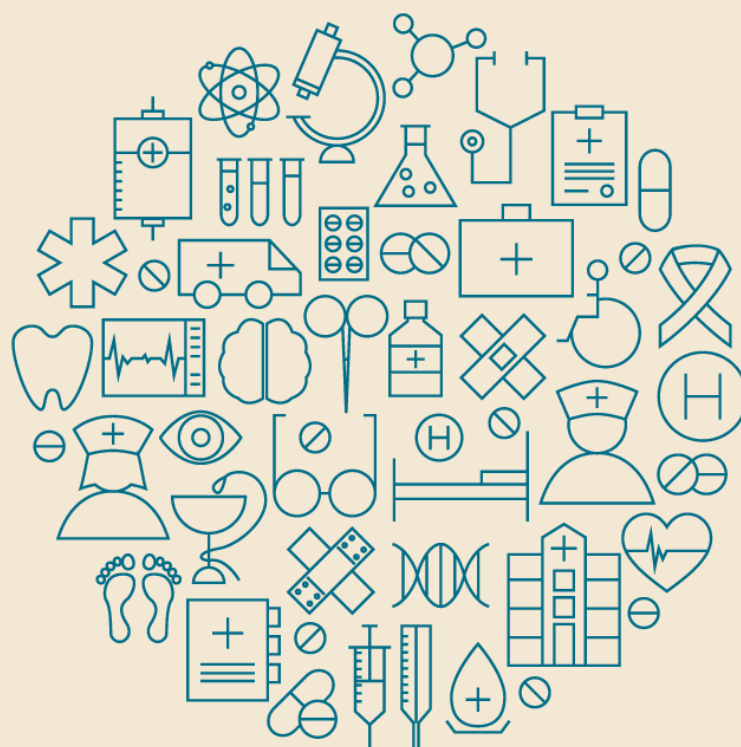


Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Termoablação para tumores benignos de tireoide



Ciclo de Atualização do Rol 2019-2020

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

Termoablação para tumores benignos de tireoide

Elaborado por:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês

São Paulo - SP

Abril/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	6
2. Resumo Executivo.....	7
3. Condição clínica	9
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
3.2. Tratamento recomendado.....	9
4. A Tecnologia	10
4.1. Descrição	10
5. Análise da evidência.....	10
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	10
5.2. Avaliação crítica da demanda	11
5.3. Resultados dos estudos incluídos	21
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	22
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	23
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	27
5.7. Implementação	27
5.8. Considerações finais.....	28
6. Referências	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Quadro 2. Pergunta estruturada (PICO) apresentada pelo proponente.

Quadro 3. Pergunta estruturada (PICO) para elaboração do relatório de análise crítica.

Quadro 4. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente (reproduzida em 29/04/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 29/04/2020).

Quadro 5. Estudos/referências incluídos no parecer técnico apresentado pelo proponente versus estudos incluídos neste relatório de avaliação crítica (considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação).

Quadro 6. Resultados dos desfechos os estudos incluídos

Quadro 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento com tumores benignos de tireoide sintomáticos, atendidos pela saúde suplementar.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente (comparação: radiofrequência versus cirurgia).

Tabela 2. Progressão estimada de participação no mercado.

Tabela 3. Análise de impacto orçamentário (radiofrequência), difusão conservadora (25% em 5 anos), apresentada pelo proponente

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário (radiofrequência), difusão otimista (50% em 5 anos), apresentada pelo proponente

Tabela 5. Análise de impacto orçamentário (radiofrequência), difusão conservadora (25% em 5 anos), proposta por este relatório de avaliação crítica

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Anexo 2. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo 3. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Anexo 4. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Anexo 5. Declaração de potenciais conflitos de interesses.

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência-de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário da TERMOABLAÇÃO, para TUMORES BENIGNOS DE TIREOIDE, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.14alarMaDezRo	9675187	SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA E CIRURGIA ENDOVASCULAR

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Termoablação (radiofrequência).

Indicação: ‘População em geral que apresente nódulo (s) tireoideanos benignos confirmados, com sintomas (dor, efeitos compressivos locais, efeitos cosméticos, nódulos hiperfuncionantes – quentes à cintilografia).’ Informações retiradas do documento submetido p'elo proponente (FormSus 9675187_Termoablação tireoide). **Proposta de incorporação DUT:** ‘A ablação de nódulos tireoideanos benignos, maiores do que 1,5 cm, desde que sintomáticos, pode ser realizada como alternativa minimamente invasiva à cirurgia de tireoidectomia.’ (FormSus 9675187_Termoablação tireoide).

Introdução: informações da tecnologia e condição clínica apresentada pelo proponente nas páginas 12 a 23 do documento submetido pelo proponente (9675187_558451_PTC).

Pergunta: PICO proposto neste relatório de avaliação clínica: (P) Pacientes com nódulos benignos de tireoide; (I): Termoablação (radiofrequência) percutânea; (C): Cirurgia, acompanhamento clínico (nenhuma intervenção específica); (O): Progressão (volume) dos nódulos benignos de tireoide; Sintomas clínico; Queixas cosméticas; Desfechos laboratoriais (TSH); Qualidade de vida; Eventos adversos.

Evidências científicas: Não foram encontrados estudos em alto nível de evidência que compararam diretamente a radiofrequência com a cirurgia (comparação mais adequada na perspectiva da saúde suplementar). Duas revisões sistemáticas com qualidade alta a moderada foram incluídas. As evidências apresentadas neste relatório tratam principalmente da efetividade da radiofrequência em comparação com acompanhamento clínico ou nenhuma intervenção, e cautela precisa ser tomada ao se concluir que a radiofrequência é superior, não-inferior ou inferior à cirurgia. Uma revisão sistemática Cochrane (16 pontos de 16 na ferramenta AMSTAR-2) apresentou resultado de dois ensaios clínicos randomizados que comparou a radiofrequência com a cirurgia e relatou benefícios no volume tumoral, e no controle de sintomas clínicos e cosméticos. Outra revisão sistemática (08 pontos de 16 na ferramenta AMSTAR-2), também incluiu estudos sem grupo controle, porém as conclusões foram similares. Quanto à segurança, os eventos adversos apresentados nos ensaios clínicos principalmente limitados à dor durante o procedimento e edema pós-operatório, e os eventos graves foram o sangramento durante o procedimento e paralisia ipsilateral de cordas vocais. A qualidade das estimativas é limitada, por não haverem estudos comparativos que respondam a comparação mais

relevante ao sistema de saúde suplementar. Cautela deve ser tomada ao generalizar as evidências de efetividade à comparação radiofrequência *versus* cirurgia.

Avaliação econômica: O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade comparando a cirurgia com a radiofrequência. A conclusão pela análise principal e pela análise de sensibilidade probabilística foi a de que a radiofrequência é dominante à cirurgia. As principais limitações da análise apresentada pelo proponente são: (1) o desfecho de efetividade foi baseado em apenas um estudo observacional encontrado na síntese apresentada, (2) a inclusão de custos não relevantes para a perspectiva da saúde suplementar (como por exemplo custos relacionados a produtividade, (3) a omissão do comparador de relevância ‘acompanhamento clínico’ e (4) não aplicação de taxa de desconto.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da termoablação foi apresentado em comparação com o cenário atual assumido pelo proponente (cirurgia), em um horizonte temporal de cinco anos. Não houve justificativa sobre o *market share* e a utilização do comparador apresentado, não sendo considerado o ‘acompanhamento clínico’. Considerando uma difusão da nova tecnologia de 25% em 5 anos o impacto orçamentário total apresentado pelo proponente seria de -115.241.616,57. No entanto, alguns custos incorporados na análise não são relevantes para o sistema suplementar e a estimativa da população alvo foi realizada com enfoque apenas de pacientes com tumores benignos sintomáticos.

Experiência internacional: O NICE concluiu em avaliação realizada em 2016 que a evidência é adequada para recomendar a utilização da radiofrequência para ablação de pacientes com nódulos benignos de tireoide. Não foram encontradas avaliação realizada pelo CADTH.

Considerações Finais: Este relatório de avaliação crítica incluiu duas revisões sistemáticas com qualidade alta a moderada que avaliou o uso da radiofrequência em pacientes com tumores benignos de tireoide. Não foram encontrados estudos em alto nível de evidência que compararam diretamente a radiofrequência com a cirurgia (comparação mais adequada na perspectiva da saúde suplementar). As evidências apresentadas neste relatório tratam principalmente da efetividade da radiofrequência em comparação com acompanhamento clínico ou nenhuma intervenção, e cautela precisa ser tomada ao se concluir que a radiofrequência é superior, não-inferior ou inferior à cirurgia. De modo geral, a evidência encontrada mostrou benefício da técnica para a redução do volume do nódulo, sintomas clínicos e queixas cosméticas. Os eventos adversos relatados por ensaios clínicos foram principalmente dor durante o procedimento e edema pós-operatório, e os eventos graves foram o sangramento

durante o procedimento e paralisia ipsilateral de cordas vocais. Algumas premissas e parâmetros utilizados pelo proponente nas avaliações econômicas não foram justificadas ou não são adequadas e a validade externa das análises não foi discutida no cenário da saúde suplementar. Estudos clínicos futuros são necessários para se avaliar se a radiofrequência é superior à cirurgia.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Nas páginas 12 a 17 do documento submetido pelo proponente (9675187_558451_PTC) são apresentados aspectos relativos a:

- (i) definição da doença, complicações e comorbidades associadas;
- (ii) dados epidemiológicos; e
- (iii) impacto da doença em morbidade, mortalidade, qualidade de vida, carga da doença e custos.

3.2. Tratamento recomendado

- (i) Tratamento preconizado para a indicação a que se destina a tecnologia avaliada, considerando o nível/estadiamento/gravidade da doença e linhas de tratamento: estes aspectos estão apresentados nas páginas 15 a 17 do documento submetido pelo proponente (9675187_558451_PTC)
- (ii) Identificação de tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação: cirurgia (FormSus 9675187_Termoablação tireoide).
- (iii) Descrição de como a tecnologia em proposição se insere na linha de cuidado da doença e fluxograma (s) da linha de cuidado atual da doença e após a inserção da tecnologia proposta: não foi apresentado no documento submetido pelo proponente (9675187_558451_PTC).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Descrição da tecnologia identificada nas páginas 18 a 23 do documento submetido pelo proponente (9676068_558451_PTC).

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da TERMOABLAÇÃO, para TUMORES BENIGNOS DE TIREOIDE, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2**, e foi extraída do documento apresentado pelo proponente na página 24.

Quadro 2. Pergunta estruturada (PICO) apresentada pelo proponente

População	Pacientes com nódulos benignos de tireoide
Intervenção (tecnologia)	Termoablação (radiofrequência) percutânea
Comparação	Cirurgia
Desfechos (outcomes)	Progressão dos nódulos benignos de tireoide. Complicações após a realização do procedimento Sintomas clínicos Queixas cosméticas TSH
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado e não randomizado, coortes comparativas e não comparativas, caso-controle, estudos semi-experimentais.

Pergunta: “Qual o impacto da RFA na progressão dos nódulos benignos de tireoide?”/ “Qual o impacto da RFA comparado a CIR na progressão dos nódulos benignos de tireoide?”/ “Qual o impacto da RFA comparado a CIR nas complicações após a realização do procedimento?”/ “Qual o impacto da RFA comparado a CIR na redução dos sintomas clínicos?”/ “Qual o impacto da RFA comparado a CIR na

redução das queixas cosméticas?"/ "Qual o impacto da RFA comparado a CIR na normalização do TSH?"

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases PUBMED e SCOPUS, o proponente selecionou 42 estudos, sendo 7 ensaios clínicos e 35 coortes. Não está claro o motivo de não serem incluídas revisões sistemáticas, o proponente apenas afirma 'As revisões sistemáticas encontradas neste estudo servirão como base para a inclusão dos artigos originais.'

Os critérios de elegibilidade dos estudos estão descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos (página 25):

"Inicialmente, essa revisão irá considerar estudos com participantes com nódulos benignos de tireoide, independentemente do tempo de evolução e volume do nódulo. Os estudos deverão considerar ao menos o tratamento de RFA para os nódulos, assim como poderá incluir como comparadores a CIR. Os desfechos considerados serão a Progressão dos nódulos benignos de tireoide, Complicações após a realização do procedimento, Sintomas clínicos, Queixas cosméticas e valor do TSH. Serão incluídos artigos baseados em ensaios clínicos randomizados e não randomizados, coortes comparativas e não comparativas, caso-controle, estudos semi-experimentais. As revisões sistemáticas encontradas neste estudo servirão como base para a inclusão dos artigos originais."

- Critério de exclusão de artigos: não apresentado.

As ferramentas utilizadas pelo demandante foram condicionadas pelo desenho de estudo: Ensaios clínicos (ROB-2) e estudos observacionais: ROBINS-I.

Os resultados da avaliação do risco de viés estão apresentados na Tabela 2 (página 30) e Tabela 3 (página 31) do documento apresentado pelo demandante (9676068_558451_PTC).

O proponente realizou diversas meta-análises combinando estimativas de estudos observacionais e ensaios clínicos. Ressalta-se a diversidade metodológica entre estes desenhos de estudo. Tais análises são inadequadas do ponto de vista metodológico, principalmente quando não sustentadas por análises de sensibilidade excluindo-se os estudos em menor nível de evidência. Deste modo, os resultados de efetividade apresentados pelo proponente devem ser interpretados com cautela, uma vez que a adição de 35 estudos observacionais aumenta o poder das estimativas de magnitude de efeito, mas reduzem a qualidade das mesmas.

5.2. Avaliação crítica da demanda

A avaliação crítica da demanda apresentada pelo proponente está apresentada como checklist no **Anexo 1** e está detalhada a seguir. Apesar de ter sido referenciado como uma “revisão sistemática” o documento apresentado pelo proponente se assemelhou mais a um PTC (ausência de métodos e planejamento de síntese, busca por *guidelines*). Deste modo, utilizou-se o checklist de PTCs para a análise crítica (Anexo 1).

Foram feitas alterações no PICO para a avaliação crítica (**Quadro 3**). Foi respeitada a hierarquia das evidências e consideradas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados. Vale ressaltar que o PICO apresentado pelo proponente teve foco apenas no comparador cirurgia. No entanto, as evidências e as análises apresentadas pelo mesmo são em sua maioria baseadas em estudos não comparativos ou comparando-se a radiofrequência com o acompanhamento clínico. Neste relatório, foram incluídos os estudos que compararam radiofrequência com acompanhamento clínico, devido à quantidade limitada de evidências diretas comparando radiofrequência e cirurgia.

Quadro 3. Pergunta estruturada (PICO) para elaboração do relatório de análise crítica

População	Pacientes com nódulos benignos de tireoide
Intervenção (tecnologia)	Termoablação (radiofrequência) percutânea
Comparação	Cirurgia, acompanhamento clínico (nenhuma intervenção específica)
Desfechos (outcomes)	Progressão (volume) dos nódulos benignos de tireoide. Sintomas clínicos. Queixas cosméticas. Desfechos laboratoriais (TSH). Qualidade de vida. Eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados; ensaios clínicos randomizados.*

* Para evitar a inclusão de revisões sistemáticas redundantes e desatualizadas, foram consideradas apenas revisões com busca atualizada pela Cochrane Library (<2 anos). Caso nenhuma evidência tivesse sido incluída, a busca seria ampliada para a revisão sistemática mais atualizada.

Considerando a alteração no tipo de estudo considerado e referências apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos. Para isso, uma

nova estratégia de busca (mais sensível) foi construída para MEDLINE e para mais três fontes adicionais (Cochrane Library, Embase e Epistemonikos). As novas estratégias de busca foram construídas baseadas nos itens (P) e (I) do acrônimo PICO para a pergunta estruturada apresentada pelo próprio proponente. Enfatiza-se aqui que não é recomendado o uso dos itens (C) e (O) para a construção da estratégia de busca [Higgins 2019]. Filtros validados do MEDLINE (*clinical queries filters*) foram utilizados para encontrar ensaios clínicos e revisões sistemáticas.

O **Quadro 4** apresenta a comparação dos resultados das estratégias de busca do proponente (reproduzida em 27/04/2020) e das estratégias de busca propostas com base nas recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Higgins 2019].

Quadro 4. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente (reproduzida em 29/04/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 29/04/2020).

Base de dados	Estratégia do proponente	Resultados	Estratégias de busca proposta	Resultados
Cochrane Library	Não realizada	-	#1 MeSH descriptor: [Ablation Techniques] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Pulsed Radiofrequency Treatment] explode all trees #3 (Thermoablation) OR (Thermal ablation) OR (Ablation) OR (Radiofrequency) OR (Ablation Techniques) OR (Ablation Technique) OR (Technique, Ablation) OR (Techniques, Ablation) OR (Pulsed Radiofrequency Treatment) OR (Pulsed Radiofrequency Treatments) OR (Radiofrequency Treatment, Pulsed) OR (Radiofrequency Treatments, Pulsed) OR (Treatment, Pulsed Radiofrequency) OR (Treatments, Pulsed Radiofrequency) OR (Pulsed Radio Frequency Treatment) #4 #1 OR #2 OR #3 #5 MeSH descriptor: [Thyroid Nodule] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Adenocarcinoma, Follicular] explode all trees	245

			<p>#8 (Thyroid Nodule) OR (Nodule, Thyroid) OR (Nodules, Thyroid) OR (Thyroid Nodules) OR (Thyroid Neoplasms) OR (Neoplasm, Thyroid) OR (Thyroid Neoplasm) OR (Neoplasms, Thyroid) OR (Thyroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Thyroid) OR (Carcinomas, Thyroid) OR (Thyroid Carcinomas) OR (Cancer of Thyroid) OR (Thyroid Cancers) OR (Thyroid Cancer) OR (Cancer, Thyroid) OR (Cancers, Thyroid) OR (Cancer of the Thyroid) OR (Thyroid Adenoma) OR (Adenoma, Thyroid) OR (Adenomas, Thyroid) OR (Thyroid Adenomas) OR (Adenocarcinoma, Follicular)</p> <p>#9 #5 OR #6 OR #7 OR #8</p> <p>#10 #4 AND #9</p>	
Epistemonikos	Não realizada	-	<p>(title:((title:(thyroid) OR abstract:(thyroid)) AND (title:(Ablation OR Radiofrequency OR Thermoablation OR Thermal ablation) OR abstract:(Ablation OR Radiofrequency OR Thermoablation OR Thermal ablation))) OR abstract:((title:(thyroid) OR abstract:(thyroid)) AND (title:(Ablation OR Radiofrequency OR Thermoablation OR Thermal ablation) OR abstract:(Ablation OR Radiofrequency OR Thermoablation OR Thermal ablation))))</p>	188
Embase	Não realizada	-	<p>#'ablation therapy'/exp OR 'radiofrequency ablation'/exp OR (Thermoablation) OR (Thermal ablation) OR (Ablation) OR (Radiofrequency) OR (Ablation Techniques) OR (Ablation Technique) OR (Technique, Ablation) OR (Techniques, Ablation) OR (Pulsed Radiofrequency Treatment) OR (Pulsed Radiofrequency Treatments) OR (Radiofrequency Treatment, Pulsed) OR (Radiofrequency Treatments, Pulsed) OR (Treatment, Pulsed Radiofrequency) OR (Treatments, Pulsed</p>	274

			<p>Radiofrequency) OR (Pulsed Radio Frequency Treatment)</p> <p>#2 'thyroid nodule'/exp OR 'thyroid tumor'/exp OR (Thyroid Nodule) OR (Nodule, Thyroid) OR (Nodules, Thyroid) OR (Thyroid Nodules) OR (Thyroid Neoplasms) OR (Neoplasm, Thyroid) OR (Thyroid Neoplasm) OR (Neoplasms, Thyroid) OR (Thyroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Thyroid) OR (Carcinomas, Thyroid) OR (Thyroid Carcinomas) OR (Cancer of Thyroid) OR (Thyroid Cancers) OR (Thyroid Cancer) OR (Cancer, Thyroid) OR (Cancers, Thyroid) OR (Cancer of the Thyroid) OR (Thyroid Adenoma) OR (Adenoma, Thyroid) OR (Adenomas, Thyroid) OR (Thyroid Adenomas) OR (Adenocarcinoma, Follicular)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#5 #4 'clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled' NEXT/1 trial* OR rct OR 'randomly allocated' OR 'allocated randomly' OR 'random allocation' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEAR/1 blind* OR placebo*</p>	
MEDLINE	<p>#1 Catheter Ablation[MeSH Terms]</p> <p>#2 Catheter Ablation</p> <p>#3 thermoablation</p> <p>#4 Thermal ablation</p> <p>#5 Radiofrequency</p> <p>#6 Radio-frequency</p> <p>#7 Pulsed Radiofrequency Treatment</p> <p>#8 cryosurgery</p> <p>#9 cryotherapy</p>	716	<p>#1 "Thyroid Nodule"[Mesh] OR (Thyroid Nodule) OR (Nodule, Thyroid) OR (Nodules, Thyroid) OR (Thyroid Nodules) OR "Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR (Thyroid Neoplasms) OR (Neoplasm, Thyroid) OR (Thyroid Neoplasm) OR (Neoplasms, Thyroid) OR (Thyroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Thyroid) OR (Carcinomas,</p>	<p>#5 = 39</p> <p>#6 = 71</p>

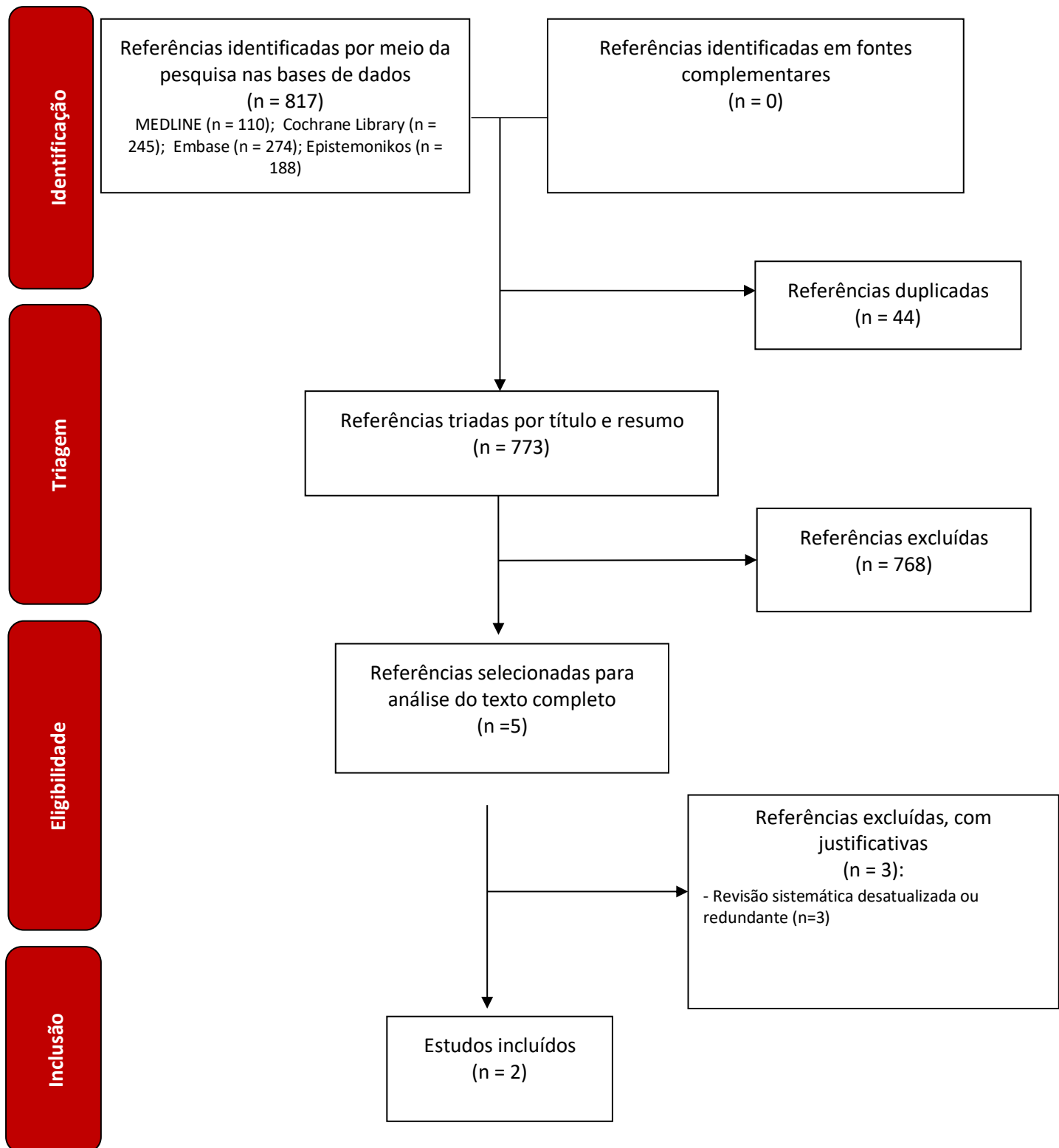
	<p>#10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 #11 Thyroid Gland[MeSH Terms] #12 Thyroid Gland #13 Thyroid #14 Gland, Thyroid #15 Glands, Thyroid #16 Thyroid Glands #17 Thyroids #18 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 198.352 #19 #10 AND #18</p>		<p>Thyroid) OR (Thyroid Carcinomas) OR (Cancer of Thyroid) OR (Thyroid Cancers) OR (Thyroid Cancer) OR (Cancer, Thyroid) OR (Cancers, Thyroid) OR (Cancer of the Thyroid) OR (Thyroid Adenoma) OR (Adenoma, Thyroid) OR (Adenomas, Thyroid) OR (Thyroid Adenomas) OR "Adenocarcinoma, Follicular"[Mesh] OR (Adenocarcinoma, Follicular) #2 (Thermoablation) OR (Thermal ablation) OR (Ablation) OR (Radiofrequency)OR "Ablation Techniques"[Mesh] OR (Ablation Techniques) OR (Ablation Technique) OR (Technique, Ablation) OR (Techniques, Ablation) OR "Pulsed Radiofrequency Treatment"[Mesh] OR (Pulsed Radiofrequency Treatment) OR (Pulsed Radiofrequency Treatments) OR (Radiofrequency Treatment, Pulsed) OR (Radiofrequency Treatments, Pulsed) OR (Treatment, Pulsed Radiofrequency) OR (Treatments, Pulsed Radiofrequency) OR (Pulsed Radio Frequency Treatment) #3 (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti])) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]</p>	
--	--	--	--	--

			#4 (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) #5 (#1 AND #2) AND #3 #6 (#1 AND #2) AND #4	
--	--	--	---	--

Após a reprodução das novas estratégias de busca construídas, seguiu-se aqui para o processo de seleção de estudos, respeitando-se o novo PICO proposto para esta análise crítica.

A seleção foi feita por um único parecerista (considerando o objetivo deste relatório, ela não foi realizada por dois pesquisadores independente) por meio da plataforma Rayyan [Ouzzani 2016]. O processo foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa foi feita leitura dos títulos e resumos de todas as referências recuperadas para identificação das referências potencialmente elegíveis. Na segunda etapa, os textos completos das referências selecionadas foram avaliados para confirmação de elegibilidade. O fluxograma do processo de seleção dos estudos encontra-se na **Figura 1**.

Figura 1 – Fluxograma da seleção das evidências



Com base na pergunta PICO utilizada pelo proponente e pelos seus critérios de inclusão, o proponente incluiu 42 estudos (7 ensaios clínicos e 35 estudos observacionais). Com base na nova busca e PICO utilizado para esta avaliação crítica, foram adicionadas 2 revisões sistemáticas (uma Cochrane e uma não Cochrane) e excluídos os 35 estudos observacionais e 7 ensaios clínicos por terem sido englobados no PICO das revisões ou não serem comparativos. **Quadro 5** apresenta a comparação entre os estudos incluídos pelo proponente e no presente relatório de análise crítica, considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação de estudos.

Quadro 5. Estudos/referências incluídos no parecer técnico apresentado pelo proponente *versus* estudos incluídos neste relatório de avaliação crítica (considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação).

	Estudo [referências]	Inclusão pelo proponente	Inclusão no relatório de avaliação crítica
1	Fuller, 2014	Não	Sim
2	Bandeira-Echtler, 2014	Não	Sim
3	BAEK 2010	Sim	Não
4	BAEK 2015	Sim	Não
5	CESAREO 2015	Sim	Não
6	CHENG 2017	Sim	Não
7	DEANDREA 2015	Sim	Não
8	SUNG 2015	Sim	Não
9	SUNG 2013	Sim	Não
10	AHN 2016	Sim	Não (Estudo observacional)
11	AYASAN 2016	Sim	Não (Estudo observacional)
12	BERNARDI 2014	Sim	Não (Estudo observacional)
13	BERNARDI 2017	Sim	Não (Estudo observacional)
14	CERVELLI 2017	Sim	Não (Estudo observacional)
15	CESAREO 2018	Sim	Não (Estudo observacional)
16	CESAREO 2017	Sim	Não (Estudo observacional)
17	CHE 2015	Sim	Não (Estudo observacional)
18	DEANDREA 2008	Sim	Não (Estudo observacional)
19	DOBNIG 2018	Sim	Não (Estudo observacional)
20	FAGGIANO 2012	Sim	Não (Estudo observacional)

21	HA 2013	Sim	Não (Estudo observacional)
22	HAMIDI 2018	Sim	Não (Estudo observacional)
23	HUH 2012	Sim	Não (Estudo observacional)
24	JEONG 2008	Sim	Não (Estudo observacional)
25	JI 2015	Sim	Não (Estudo observacional)
26	JUNG 2018	Sim	Não (Estudo observacional)
27	KIM 2006	Sim	Não (Estudo observacional)
28	KOHLHASE 2016	Sim	Não (Estudo observacional)
29	KORKUSUZ 2018	Sim	Não (Estudo observacional)
30	LI 2016	Sim	Não (Estudo observacional)
31	LIM 2013	Sim	Não (Estudo observacional)
32	MORELLI 2018	Sim	Não (Estudo observacional)
33	PACELLA 2017	Sim	Não (Estudo observacional)
34	PARK 2017	Sim	Não (Estudo observacional)
35	SIM 2017	Sim	Não (Estudo observacional)
36	SPIEZA 2009	Sim	Não (Estudo observacional)
37	SUNG 2011	Sim	Não (Estudo observacional)
38	TANG 2017	Sim	Não (Estudo observacional)
39	TURTULICI 2014	Sim	Não (Estudo observacional)
40	UGURLU 2015	Sim	Não (Estudo observacional)
41	VALCAVI 2015	Sim	Não (Estudo observacional)
42	WANG 2018	Sim	Não (Estudo observacional)
43	YUE 2016	Sim	Não (Estudo observacional)
44	YUE 2017	Sim	Não (Estudo observacional)

Nenhuma revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado foi encontrado completando diretamente a cirurgia com a radiofrequência. Os registros incluídos se referem a estudos experimentais ou observacionais antes e depois ou ensaios clínicos comparando a radiofrequência com acompanhamento clínico.

Esta particularidade do comparador foi apresentada durante a reunião técnica, e foi justificado que a radiofrequência está sendo proposta como uma tecnologia aditiva à cirurgia e não substitutiva.

Pela falta de evidências diretas comparando cirurgia x radiofrequência, incluiu-se revisões sistemáticas avaliando a efetividade não comparativa da radiofrequência. Recomenda-se cautela para realizar conclusões de superioridade, não-inferioridade ou inferioridade entre a cirurgia e a radiofrequência. Os resultados dos estudos apresentados devem ser encarados apenas como análise da efetividade da radiofrequência em comparação ao acompanhamento clínico.

O **Anexo 2** descreve as principais características das revisões sistemáticas incluídas nesta avaliação crítica. Vale ressaltar que menos estudos foram incluídos quando comparados ao documento submetido pelo proponente (9675187_558451_PTC). O motivo disto é a exclusão de estudos primários observacionais e ensaios clínicos já incluídos nas revisões sistemáticas.

5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Quadro 6** apresenta os resultados dos desfechos para os estudos incluídos.

Quadro 6. Resultados dos desfechos os estudos incluídos

Desfecho/Estudo	Fuller, 2014 (revisão sistemática que incluiu diversos estudos prospectivos, observacionais e experimentais)	Bandeira-Echtler, 2014 (revisão sistemática que incluiu apenas ensaios clínicos randomizados)**
Progressão (volume) dos nódulos benignos de tireoide	Volume do nódulo: Redução média de 9.8 ml após a radiofrequência (IC95% -13.83 a -5.72)*	Os dois estudos incluídos relataram redução média do volume de 70% e 76% após uma seção de radiofrequência.
Sintomas clínicos	Escala de sintomas compressivos (0 a 10, menor valor indica menos sintomas): Redução de 2.89 pontos após radiofrequência (IC95% -2.51 a -3.28)*	Escala mista de sintomas cosméticos/clínicos (0 a 6, menor valor indica melhor estado) Grupo radiofrequência: Redução média de 3.4 (DP 1.3) pré-procedimento para 0.6 (DP 0.5) pós procedimento
Queixas cosméticas	Escala cosmética (1 a 4, menor valor indica melhor estética): Redução de 2.02 pontos após radiofrequência (IC95% -1.69 a -2.35)*	Grupo acompanhamento clínico:

		Aumento médio de 3.0 (DP 1.3) pré procedimento para 4.1 (DP 0.9) pós procedimento
Desfechos laboratoriais (TSH)	-	Todos os participantes que eram eutiroideos mantiveram níveis de TSH normais após o procedimento.
Qualidade de vida	-	-
Eventos adversos	2 eventos adversos graves: sangramento glandular/paralisia ipsilateral de corda vocal 10 eventos adversos não graves: Febre (5), Edema pós-operatório (3), queimadura 1 grau (1), hematoma (1).	Todos os participantes relataram dor/desconforto durante o procedimento.

*Este dado é uma análise antes e depois o procedimento, e portanto, qualquer conclusão de efetividade comparativa entre radiofrequência e cirurgia não pode ser realizada.** Os resultados comparativos desta revisão sistemática são referentes a radiofrequência comparada ao acompanhamento clínico. Não é possível concluir sobre a comparação radiofrequência e cirurgia.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo 3** do presente documento.

A avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros:

- Modelo: Árvore de decisão simples
- Perspectiva: saúde suplementar
- Horizonte temporal: *life-time*
- População-alvo: Adultos com nódulos benignos de tireoide
- Comparador: cirurgia
- Taxa de desconto anual: não aplicada
- Desfecho de efetividade: complicações (hipotireoidismo)

- Uso de recursos: recursos diretos (equipe médica, equipe de enfermagem, diária hospitalar, tratamento, exames laboratoriais, medicamentos, instrumentos e materiais, complicações) e indiretos (dias de produtividade perdidos).
- Custos: diversas fontes foram utilizadas (publicações na literatura, banco de preços em saúde, assumidos). O custeio de cada recurso foi apresentado em detalhes pelo proponente, nas páginas 56-58 do documento submetido (9676068_558451_PTC).

As principais limitações do modelo apresentados pelo proponente são: (1) o desfecho de efetividade foi baseado em apenas um estudo observacional encontrado na síntese apresentada, (2) a inclusão de custos não relevantes para a perspectiva da saúde suplementar (como por exemplo custos relacionados a produtividade, (3) a omissão do comparador de relevância ‘acompanhamento clínico’ e (4) não aplicação de taxa de desconto.

Durante a reunião técnica, foi argumentado que o desfecho de efetividade não era o mais relevante por ser intermediário. No entanto, considera-se a escolha do proponente adequada e o desfecho relevante. A hipótese apresentada é a de que a técnica de radiofrequência atuaria com a mesma efetividade reduzindo complicações importantes e efeitos adversos relacionados à cirurgia convencional. O fato da análise ser baseada no hipotireoidismo, a principal consequência clínica da cirurgia, justifica o uso deste desfecho. A análise portanto, deve ser interpretada como ‘custo para evitar um caso de hipotireoidismo iatrogênico’.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) apresentada na **Tabela 1**.

Tabela 1. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente (comparação: radiofrequência versus cirurgia).

Item	Efetividade (Probabilidade de ocorrência de hipotireoidismo)	Diferença de efetividade	Custo (reais)	Diferença de custo	RCEI
Radiofrequência	0,02	-0,20	18.900,31	- 20.902,10	Dominante
Cirurgia	0,22		39.802,41		

Nas páginas 61 e 62 no documento apresentado pelo proponente foram apresentados estimativas de incerteza do modelo, por meio de uma curva de aceitabilidade e dispersão de simulações de RCEI pelo método de monte-carlo.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo 4** do presente documento.

A AIO propriamente inicia-se na página 63 do documento submetido pelo proponente (9675187_558454_AIO) e foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

- 1) Definição da doença: pacientes com tumores benignos de tireoide e com sintomas clínicos.
- 2) Modelo: não descrito o software utilizado para fazer as análises.
- 3) Perspectiva: saúde suplementar.
- 4) Horizonte temporal: cinco anos.
- 5) Cenários adotados para comparação:
 - Cenário referência (A): cenário atual no qual o reembolso do novo tratamento não é realizado;
 - Cenário projetado (B): simula o reembolso da radiofrequência (participação progressiva).
- 6) Comparador: cirurgia. Não foram considerados pacientes em acompanhamento clínico.
- 7) Participação no mercado: o proponente assumiu que no cenário atual, 100% dos pacientes receberiam cirurgia. Para o cenário projetado, o proponente assumiu que a radiofrequência estará disponível gradualmente a toda a população elegível após cinco anos (aumento de 5% no *Market Share* por ano, totalizando 25% em 5 anos). Também foi apresentada uma análise com uma difusão maior da nova tecnologia (totalizando 50% em 5 anos). A **Tabela 2** apresenta a progressão estimada de participação no mercado. Para a AIO proposta neste relatório, considerou-se a análise conservadora de difusão.

Tabela 2. Progressão estimada de participação no mercado.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Termoablação	0%	0%	0%	0%	0%
Cirurgia	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5

Termoablação	5%	10%	15%	20%	25%
Cirurgia	95%	90%	85%	80%	75%

8) Delimitação da população de interesse: Baseada em dados secundários de pacientes cobertos por plano de saúde e uma estimativa epidemiológica. Vale ressaltar a dificuldade técnica de se estimar a população elegível para o tratamento, uma vez que a maior parte dos nódulos de tireoide são subnotificados ou não diagnosticados. O proponente utilizou um método de regressão com base na estimativa de incidência de pacientes com câncer de tireoide, assumindo que 5% dos nódulos de tireoide evoluem para a malignidade. Após isto, foi estimado a população com nódulos de tireoide e sintomas clínicos, porém não está claro como foi realizado esta estimativa. Para este relatório, considerou a mesma estimativa do proponente.

Quadro 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento com tumores benignos de tireoide sintomáticos, atendidos pela saúde suplementar.

Ano	Total
Ano 1	7815
Ano 2	7867
Ano 3	7760
Ano 4	7920
Ano 5	7973

- 9) Custos considerados: diversas fontes foram utilizadas (publicações na literatura, banco de preços em saúde, assumidos). O custeio de cada recurso foi apresentado em detalhes pelo proponente, nas páginas 56-58 do documento submetido (9676068_558451_PTC). Ressalta-se que o principal componente desta estimativa é baseada no custeio da agulha de radiofrequência, mas que pode ser substancialmente mais cara no mercado.

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente está apresentada abaixo:

Tabela 3. Análise de impacto orçamentário (radiofrequência), difusão conservadora (25% em 5 anos), apresentada pelo proponente

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	308.866.701,60	302.883.113,05	-5.983.588,55
Ano 2	311.055.834,15	296.715.409,18	-14.340.424,97
Ano 3	313.125.559,47	284.536.657,20	-28.588.902,27
Ano 4	308.866.701,60	282.126.160,80	-26.740.540,80
Ano 5	315.235.087,20	275.646.927,22	-39.588.159,98
	1.557.149.884,02	1.441.908.267,45	-115.241.616,57

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário (radiofrequência), difusão otimista (50% em 5 anos), apresentada pelo proponente

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	308.866.701,60	294.691.491,64	-14.175.209,96
Ano 2	311.055.834,15	280.246.556,17	-30.809.277,98
Ano 3	313.125.559,47	260.206.612,80	-52.918.946,67
Ano 4	308.866.701,60	249.017.234,40	-59.849.467,20
Ano 5	315.235.087,20	233.989.041,92	-81.246.045,28
	1.557.149.884,02	1.318.150.936,93	-238.998.947,09

A análise proposta por este relatório de avaliação crítica está apresentada na **Tabela 5**.

Tabela 5. Análise de impacto orçamentário (radiofrequência), difusão conservadora (25% em 5 anos), proposta por este relatório de avaliação crítica

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	311.055.834,15	302.888.338,58	-8.167.495,57
Ano 2	313.125.559,47	296.681.877,40	-16.443.682,07
Ano 3	308.866.701,60	284.536.657,20	-24.330.044,40
Ano 4	315.235.087,20	282.126.160,80	-33.108.926,40
Ano 5	317.344.614,93	275.681.504,11	-41.663.110,83

	1.565.627.797,35	1.441.914.538,08	-123.713.259,27
--	------------------	------------------	-----------------

Vale ressaltar que o principal parâmetro das análises de AIO (tanto à proposta pelo proponente quanto a proposta por este relatório de avaliação crítica) é o custeio do probe de radiofrequência (considerado como R\$ 10.000,00 pelo proponente. No entanto, espera-se que a valoração deste recurso seja heterogênea e possa ser substancialmente maior do que a estimada pelo proponente, o que iria impactar na análise, fazendo com que houvesse gasto e não economia com a nova tecnologia.

Deste modo, recomenda-se que qualquer possibilidade de incorporação desta tecnologia seja precedida por um estudo mais acurado por parte da ANS da disseminação, acesso e custeio dos componentes utilizados para a realização dos procedimentos propostos.

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).*

O NICE avaliou a radiofrequência para pacientes com tumores benignos de tireoide em 2016 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg562/chapter/1-Recommendations>). A principal evidência de efetividade apresentada foi a revisão sistemática de Fuller 2014. A recomendação foi a de que a evidência é adequada para apoiar o uso da intervenção nesta condição clínica.

- *A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).*

Não encontrada avaliação pelo CADTH.

5.7. Implementação

Não foram identificadas particularidades na implementação da tecnologia como, por exemplo, necessidade de adequação de infraestrutura para a sua correta utilização, equipamentos, uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, outros insumos e capacitação de recursos humanos. Apesar da tecnologia proposta ser para uma indicação específica, sua possível incorporação poderá levar a um uso da tecnologia para outras indicações.

5.8. Considerações finais

Este relatório de avaliação crítica incluiu duas revisões sistemáticas com qualidade alta a moderada que avaliou o uso da radiofrequência em pacientes com tumores benignos de tireoide. Não foram encontrados estudos em alto nível de evidência que compararam diretamente a radiofrequência com a cirurgia (comparação mais adequada na perspectiva da saúde suplementar). As evidências apresentadas neste relatório tratam principalmente da efetividade da radiofrequência em comparação com acompanhamento clínico ou nenhuma intervenção, e cautela precisa ser tomada ao se concluir que a radiofrequência é superior, não-inferior ou inferior à cirurgia. De modo geral, a evidência encontrada mostrou benefício da técnica para a redução do volume do nódulo, sintomas clínicos e queixas cosméticas. Os eventos adversos relatados por ensaios clínicos foram principalmente dor durante o procedimento e edema pós-operatório, e os desfechos graves sangramento durante o procedimento e paralisia ipsilateral de cordas vocais. Algumas premissas e parâmetros utilizados pelo proponente nas avaliações econômicas não foram justificadas ou não são adequadas e a validade externa das análises não foi discutida no cenário da saúde suplementar. Estudos clínicos randomizados futuros são necessários para se avaliar se a radiofrequência é superior à cirurgia.

6. REFERÊNCIAS

- Ahn HS, Kim SJ, Park SH, Seo M. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: evaluation of the treatment efficacy using ultrasonography. *Ultrasonography* (Seoul, Korea). 2016 Jul;35(3):244-52.
- Aysan E, Idiz UO, Akbulut H, Elmas L. Single-session radiofrequency ablation on benign thyroid nodules: a prospective single center study : Radiofrequency ablation on thyroid. *Langenbeck's archives of surgery*. 2016 May;401(3):357-63.

Baek JH, Kim YS, Lee D, Huh JY, Lee JH. Benign Predominantly Solid Thyroid Nodules: Prospective Study of Efficacy of Sonographically Guided Radiofrequency Ablation Versus Control Condition. *American Journal of Roentgenology*. 2010;194(4):1137-42.

Baek JH, Ha EJ, Choi YJ, Sung JY, Kim JK, Shong YK. Radiofrequency versus Ethanol Ablation for Treating Predominantly Cystic Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial. *Korean journal of radiology*. 2015 Nov-Dec;16(6):1332-40.

Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 18;(6):CD004098.

Bernardi S, Dobrinja C, Fabris B, Bazzocchi G, Sabato N, Ulcigrai V, et al. Radiofrequency ablation compared to surgery for the treatment of benign thyroid nodules. *International journal of endocrinology*. 2014;2014:934595.

Bernardi S, Stacul F, Michelli A, Giudici F, Zuolo G, de Manzini N, et al. 12- month efficacy of a single radiofrequency ablation on autonomously functioning thyroid nodules. *Endocrine*. 2017;57(3):402-8.

Cervelli R, Mazzeo S, De Napoli L, Boccuzzi A, Pontillo-Contillo B, Materazzi G, et al. Radiofrequency Ablation in the Treatment of Benign Thyroid Nodules: Na Efficient and Safe Alternative to Surgery. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2017 Oct;28(10):1400-8.

Cesareo R, Naciu AM, Iozzino M, Pasqualini V, Simeoni C, Casini A, et al. Nodule size as predictive factor of efficacy of radiofrequency ablation in treating autonomously functioning thyroid nodules. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2018 Feb 6:1-7.

Cesareo R, Palermo A, Pasqualini V, Simeoni C, Casini A, Pelle G, et al. Efficacy and safety of a single radiofrequency ablation of solid benign non-functioning thyroid nodules. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2017 Mar-Apr;61(2):173-9.

Cesareo R, Pasqualini V, Simeoni C, Sacchi M, Saralli E, Campagna G, et al. Prospective study of effectiveness of ultrasound-guided radiofrequency ablation versus control group in patients affected by benign thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015 Feb;100(2):460-6.

Che Y, Jin S, Shi C, Wang L, Zhang X, Li Y, et al. Treatment of Benign Thyroid Nodules: Comparison of Surgery with Radiofrequency Ablation. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2015 Jul;36(7):1321-5.

Cheng Z, Che Y, Yu S, Wang S, Teng D, Xu H, et al. US-Guided Percutaneous Radiofrequency versus Microwave Ablation for Benign Thyroid Nodules: A Prospective Multicenter Study. *Scientific reports*. 2017 Aug 25;7(1):9554.

Deandrea M, Limone P, Basso E, Mormile A, Ragazzoni F, Gamarra E, et al. US-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation for the treatment of solid benign hyperfunctioning or compressive thyroid nodules. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008 May;34(5):784-91.

Deandrea M, Sung JY, Limone P, Mormile A, Garino F, Ragazzoni F, et al. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation Versus Observation for Nonfunctioning Benign Thyroid Nodules: A Randomized Controlled International Collaborative Trial. *Thyroid*. 2015 Aug;25(8):890-6.

Dobnig H, Amrein K. Monopolar Radiofrequency Ablation of Thyroid Nodules: A Prospective Austrian Single-Center Study. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2018 Apr;28(4):472-80. PubMed PMID: 29490593.

Faggiano A, Ramundo V, Assanti AP, Fonderico F, Macchia PE, Misso C, et al. Thyroid nodules treated with percutaneous radiofrequency thermal ablation: a comparative study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012 Dec;97(12):4439-45.

Fuller CW, Nguyen SA, Lohia S, Gillespie MB. Radiofrequency ablation for treatment of benign thyroid nodules: systematic review. *Laryngoscope*. 2014 Jan;124(1):346-53.

Ha EJ, Baek JH, Lee JH, Sung JY, Lee D, Kim JK, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules does not affect thyroid function in patients with previous lobectomy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013 Mar;23(3):289-93.

Hamidi O, Callstrom MR, Lee RA, Dean D, Castro MR, Morris JC, et al. Outcomes of Radiofrequency Ablation Therapy for Large Benign Thyroid Nodules: A Mayo Clinic Case Series. *Mayo Clinic proceedings*. 2018 Mar 21.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Huh JY, Baek JH, Choi H, Kim JK, Lee JH. Symptomatic benign thyroid nodules: Efficacy of additional radiofrequency ablation treatment session – Prospective randomized study. *Radiology*. 2012;263(3):909-16.

Jeong WK, Baek JH, Rhim H, Kim YS, Kwak MS, Jeong HJ, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients. *European radiology*. 2008 Jun;18(6):1244-50.

Ji Hong M, Baek JH, Choi YJ, Lee JH, Lim HK, Shong YK, et al. Radiofrequency ablation is a thyroid function-preserving treatment for patients with bilateral benign thyroid nodules. *Journal of vascular and interventional radiology*. 2015 Jan;26(1):55-61.

Kim YS, Rhim H, Tae K, Park DW, Kim ST. Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2006 Apr;16(4):361-7. PubMed PMID: 16646682.

Kohlhase KD, Korkusuz Y, Gröner D, Erbeling C, Happel C, Luboldt W, et al. Bipolar radiofrequency ablation of benign thyroid nodules using a multiple overlapping shot technique in a 3-month follow-up. *International Journal of Hyperthermia*. 2016;32(5):511-6.

Korkusuz Y, Groner D, Raczynski N, Relin O, Kingeter Y, Grunwald F, et al. Thermal ablation of thyroid nodules: are radiofrequency ablation, microwave ablation and high intensity focused ultrasound equally safe and effective methods? *European radiology*. 2018 Mar;28(3):929-35.

Li XL, Xu HX, Lu F, Yue WW, Sun LP, Bo XW, et al. Treatment efficacy and safety of ultrasound-guided percutaneous bipolar radiofrequency ablation for benign thyroid nodules. *The British journal of radiology*. 2016;89(1059):20150858.

Lee JH, Kim YS, Lee D, Choi H, Yoo H, Baek JH. Radiofrequency ablation (RFA) of benign thyroid nodules in patients with incompletely resolved clinical problems after ethanol ablation (EA). *World journal of surgery*. 2010 Jul;34(7):1488-93.

Lim HK, Lee JH, Ha EJ, Sung JY, Kim JK, Baek JH. Radiofrequency ablation of benign non-functioning thyroid nodules: 4-year follow-up results for 111 patients. *European radiology*. 2013 Apr;23(4):1044-9.

Morelli F, Ierardi AM, Pompili G, Sacrini A, Biondetti P, Angileri SA, et al. Cooled tip radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: preliminary experience with two different devices. *Gland surgery*. 2018 Apr;7(2):67-79.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.

Pacella CM, Mauri G, Cesareo R, Paqualini V, Cianni R, De Feo P, et al. A comparison of laser with radiofrequency ablation for the treatment of benign thyroid nodules: a propensity score matching analysis. *International journal of hyperthermia*. 2017 Dec;33(8):911-9.

Park HS, Baek JH, Na DG. Benign thyroid nodules treatment using percutaneous laser ablation (PLA) and radiofrequency ablation (RFA). *International journal of hyperthermia*. 2017 Dec;33(8):953-4.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

Sim JS, Baek JH, Lee J, Cho W, Jung SI. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: depicting early sign of regrowth by calculating vital volume. *International journal of hyperthermia*. 2017;33(8):905-10.

Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, Ramundo V, Caiazzo C, Assanti AP, et al. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. *Thyroid* 2009 Mar;19(3):219-25.

Sung JY, Baek JH, Jung SL, Kim JH, Kim KS, Lee D, et al. Radiofrequency ablation for autonomously functioning thyroid nodules: a multicenter study. *Thyroid*. 2015 Jan;25(1):112-7.

Tang X, Cui D, Chi J, Wang Z, Wang T, Zhai B, et al. Evaluation of the safety and efficacy of radiofrequency ablation for treating benign thyroid nodules. *Journal of Cancer*. 2017;8(5):754-60.

Turtulici G, Orlandi D, Corazza A, Sartoris R, Derchi LE, Silvestri E, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of benign thyroid nodules assisted by a virtual needle tracking system. *Ultrasound in medicine & biology*. 2014;40(7):1447-52.

Ugurlu MU, Uprak K, Akpınar IN, Attaallah W, Yegen C, Gulluoglu BM. Radiofrequency ablation of benign symptomatic thyroid nodules: prospective safety and efficacy study. *World journal of surgery*. 2015 Apr;39(4):961-8.

Valcavi R, Tsamatropoulos P. Health-Related Quality Of Life After Percutaneous Radiofrequency Ablation Of Cold, Solid, Benign Thyroid Nodules: A 2-Year Follow-Up Study In 40 Patients. *Endocrine Practice*. 2015;21(8):887-96.

Wang YF, Yin DT, Ma RS, Li HQ, Liu Z, Chang QG, et al. Treatment efficacy of 153 cases of thyroid benign nodules by ultrasound-guided radiofrequency ablation. *Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences)*. 2018;39(1):9-12.

Yue WW, Li XL, Xu HX, Lu F, Sun LP, Guo LH, et al. Quality of Life and Cost-Effectiveness of Radiofrequency Ablation versus Open Surgery for Benign Thyroid Nodules: a retrospective cohort study. *Scientific reports*. 2016 Nov 24;6:37838.

Yue WW, Wang SR, Lu F, Sun LP, Guo LH, Zhang YL, et al. Radiofrequency ablation vs. microwave ablation for patients with benign thyroid nodules: a propensity score matching study. *Endocrine*. 2017 Feb;55(2):485-95.

Anexo 1: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Termoablação para tumores benignos de tireoide (9675187_558451_PTC)

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	x				02
Autores	2	Identifica os autores.	x				02
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				02
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	x				11
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	x				11
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.		x			-
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				24

Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.		x			25-26
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.		x			84
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.		x			-
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.		x			-
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.		x			-
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.			x		25
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.		x			-
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.			x		25
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.		x			25
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				28-29
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				Apêndice IV

Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.		x			28-29
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				30-31
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.			x		33-48
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).			x		33-48
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.			x		47-48
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.			x		47-48
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.		x			47-48
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x			-
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		x			-
Outros							

Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				71-82
-------------	----	--	---	--	--	--	-------

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
7.1-7.5	Não	As estratégias de busca foram limitadas a poucas bases. A justificativa de substituir o Embase pelo Scopus não é recomendada, pois existe uma diferença temporal de inclusão de estudos do Embase no Scopus. Não está claro se houve limitação de data ou idioma na busca. Bases importantes de revisão sistemática não foram consideradas (Cochrane <i>library</i>).
8.1 e 8.3	Parcial	Não foram incluídas revisões sistemáticas e não há justificativa para isso. Os autores apenas incluíram estudos primários. Os autores também buscaram por <i>guidelines</i> em diversas bases, apesar de não estarem englobados na pergunta estruturada.
8.4	Não	Não foram consideradas revisões sistemáticas, mesmo sendo o maior nível de evidência para responder as questões de intervenção.
9.1	Não	Estudos relevantes não foram incluídos no parecer apresentado, incluindo uma revisão sistemática Cochrane.
9.3 e 9.4	Parcial	Os autores utilizaram medidas de tamanho de efeito adequadas, porém realizaram diversas meta-análises combinando estudos observacionais com ensaios clínicos randomizados. Ressalta-se a diversidade metodológica entre estes desenhos de estudo. Tais análises são inadequadas do ponto de vista metodológico, principalmente quando não sustentadas por análises de sensibilidade excluindo-se os estudos em menor nível de evidência. Deste modo, os resultados de efetividade apresentados pelo proponente devem ser interpretados com cautela, uma vez que a adição de 35 estudos observacionais aumenta o poder das estimativas de magnitude de efeito, mas reduzem a qualidade das mesmas.
10, 11 e 12	Não/Parcial	As discussões e conclusões do relatório de efetividade são apresentadas muito brevemente e não consideram as limitações citadas acima.

Anexo 2. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Autor, ano	Desenho do estudo, país	Status	População, tamanho da amostra	Intervenções/ duração do estudo	Desfechos de interesse relatados	Qualidade /risco de viés do estudo	Financiamento
Fuller, 2014	Revisão sistemática, Estados unidos	Estudo publicado	<ul style="list-style-type: none"> Ensaio clínico randomizado e estudos observacionais não comparativos que avaliaram a os desfecho da radiofrequência em pacientes com tumores endócrinos benignos <p>Amostra total: 9 estudos (três ensaios clínicos randomizados e seis coortes únicos)</p>	Intervenção: Radiofrequência	<p>Progressão (volume) dos nódulos benignos de tireoide</p> <p>Sintomas clínicos</p> <p>Queixas cosméticas</p> <p>Eventos adversos</p>	08/16 AMSTAR-2 [Shea 2017]	Não houve
Bandeira-Echtler, 2014	Revisão sistemática	Estudo publicado	<ul style="list-style-type: none"> Ensaio clínico randomizado que compararam diversas técnicas para tratamento de tumores benignos de tireoide. Uma análise separada foi realizada 	Intervenção: Radiofrequência	Progressão (volume) dos	16/16 AMSTAR-2	Não houve financiamento

	Cochrane, Austria		apenas apresentando o resultado da terapia radiofrequência. Amostra total de interesse: 2 ensaios clínicos randomizados		nódulos benignos de tireoide Sintomas clínicos Queixas cosméticas Desfechos laboratoriais (TSH) Eventos adversos	[Shea 2017]	
--	----------------------	--	--	--	---	-------------	--

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

[illegible]

População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				54
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			-
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.			x		56
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.			x		53
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				53
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.		x			53
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	x				53
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.				x	-

[illegible]

Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	x				60-62
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	x				60-62
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				61-62
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.			x		62
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				2
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				71-82

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde. 2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	A avaliação econômica foi apresentada em documento único junto com a análise de efetividade e a AIO.
7	Parcial	Alguns custos considerados não são válidos para a perspectiva adotada (sistema saúde suplementar).
8	Parcial	Não está claro o motivo de o comparador “acompanhamento clínico” não ter sido considerado.
10	Não	Não foi aplicado taxa de desconto, apesar do horizonte temporal amplo.
11	Parcial	Não descreve as justificativas para escolha do desfecho de efetividade, além de incluir desfechos intermediários (uso de medicação analgésica) de menor importância que qualidade de vida, por exemplo.
13 e 18	Parcial	A estimativa do desfecho de efetividade foi baseado em apenas um estudo observacional encontrado na síntese apresentada. Não foi utilizado medidas de utilidade (discutido a escolha dos desfechos em mais detalhes na seção pertinente desta análise crítica).
14	Parcial	Algumas estimativas de custo não são relevantes para o sistema saúde suplementar.
21	Parcial	Não discute as limitações da análise. Não discute a validade externa da análise considerando o comparador utilizado na análise de custo-efetividade.

Anexo 4: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Termoablação para tumores benignos de tireoide (9675187_558454_AIO)

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.			x		63
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.			x		64
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.			x		64
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.			x		65
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				65
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				64
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				64

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				64
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.			x		63-64
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				x	
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				x	
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.			x		56-58
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			x		56-58
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).			x		56-58

Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				x	
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	x				63
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				65-66
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				65-66
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		66
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				2
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				71-82

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
1	Parcial	Apesar de ter sido descrito que a população de interesse eram pacientes com tumores benignos, a população-alvo utilizada foi limitada a pacientes sintomáticos.
2 e 3	Parcial	Indiretamente descrito na apresentação dos cenários. Não justifica o por que foi utilizado apenas a cirurgia como comparador e nem o motivo do 'acompanhamento clínico' não ter sido considerado.
4	Parcial	Alguns custos utilizados não são relevantes para a saúde suplementar.
11	Parcial	O proponente utilizou um método de regressão com base na estimativa de incidência de pacientes com câncer de tireoide, assumindo que 5% dos nódulos de tireoide evoluem para a malignidade. Após isto, foi estimado a população com nódulos de tireoide e sintomas clínicos, porém não está claro como foi realizado esta estimativa. Maior detalhamento dos métodos seria necessário para se analisar criticamente a estimativa apresentada pelo proponente.
14 e 15	Parcial	Algumas estimativas de custo não são relevantes para o sistema saúde suplementar.
22	Parcial	Não apresenta as principais limitações, principalmente associadas à ausência do comparador 'acompanhamento clínico', e principalmente não apresenta a validade externa da AIO.

