



Market Access and Patient Engagement Solutions

Termoablação para nódulos benignos de tireoide

Dossiê de valor (COSAÚDE)

Documento principal

Reporte final

21 dezembro 2018

Preparado para:

Diretoria da Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular

Preparado por:

Wendel Mombaque dos Santos

Miguel Medeiros

Bruno Riveros

Rosa Lucchetta

Marcelo Nita

MAPESolutions

bruno.riveros@mapesolutions.com marcelo.nita@mapesolutions.com

Declaração de conflito de interesse dos autores:

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste Parecer Técnico-Científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

DOCUMENTO PRINCIPAL

Dossiê de valor de Termoablação para nódulos benignos de tireoide

Esse dossiê é fornecido por MAPES com propósito de ser usado para avaliação da Termoablação para nódulos benignos de tireoide no Sistema de Saúde Suplementar.

A MAPES somente assegura a acurácia de qualquer parte desse dossiê se utilizada unicamente no contexto do documento como um todo.

Esse dossiê foi preparado pela MAPES através do seu Departamento de Economia da Saúde e Pesquisas de Desfechos com base em estudos clínicos e econômicos realizados globalmente.

SUMÁRIO

1	DESCRIÇÃO CLÍNICA.....	12
1.1.	PATOGÊNESE E CLASSIFICAÇÕES.....	12
1.2.	FATORES DE RISCO	15
	DENTRE AS CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO, ALGUMAS ELEVAM A PROBABILIDADE DE OCORRÊNCIA DE NÓDULOS BENIGNOS DE TIREOIDE, A CITAR: ⁽⁷⁻¹⁰⁾	15
•	DEFICIÊNCIA DE IODO	15
•	IDADE, ESPECIALMENTE SUPERIOR A 60 ANOS;.....	15
•	MULHERES;	15
•	EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO IONIZANTE NA REGIÃO CERVICAL NA INFÂNCIA;	15
•	HISTÓRIA FAMILIAR DE NÓDULOS DE TIREOIDE;.....	15
•	DOENÇA DE HASHIMOTO;	15
•	TIREOIDITE OU DOENÇA INFLAMAÇÃO CRÔNICA DA TIREOIDE	15
•	CÂNCER DA TIREOIDE.	15
1.3.	EPIDEMIOLOGIA	15
1.4.	TRATAMENTO PRECONIZADO.....	15
2	DOMÍNIO ADMISSIBILIDADE	18
3	DOMÍNIO TÉCNICO	21
3.1.	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	21
3.2.	INDICAÇÃO.....	21
3.3.	ACESSÓRIOS.....	21
3.4.	INSTRUÇÕES DE USO	21
3.4.1.	SELEÇÃO DO PACIENTE.....	22
3.4.2.	PROCEDIMENTOS	23
3.4.3.	MONITORAMENTO	23
4	DOMÍNIO CLÍNICO	24
4.1.	PERGUNTA	24
4.2.	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	25
4.3.	BUSCA DE EVIDÊNCIAS	25
4.4.	EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	26
4.5.	RESULTADOS DAS BUSCAS.....	27
4.5.1.	AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS REGISTROS SELECIONADOS	30
4.5.2.	SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	32
5	DOMÍNIO OPERACIONAL	49
5.1.	FATORES HUMANOS E ERGONOMIA	49
5.1.1.	SEGURANÇA NO TRABALHO.....	49
5.1.2.	USABILIDADE	50
5.2.	TREINAMENTO.....	50
5.2.1.	CURVA DE APRENDIZAGEM	50
5.3.	INFRAESTRUTURA: INSTALAÇÕES E ESPAÇO FÍSICO	50
5.4.	ACESSÓRIOS, INSUMOS E ARMAZENAMENTO	51

5.5.	MANUTENÇÃO DE EQUIPAMENTO MÉDICO ASSISTENCIAL	51
5.6.	FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO USO DO EQUIPAMENTO MÉDICO-ASSISTENCIAL	51
5.7.	SUSTENTABILIDADE	52
6	DOMÍNIO ECONÔMICO	53
6.1.	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE - DESENHO	53
6.1.1.	POPULAÇÃO	54
6.1.2.	INTERVENÇÃO E COMPARADORES	54
6.1.3.	DESFECHOS - MEDIDAS DE EFETIVIDADE	54
6.1.4.	MODELO ESCOLHIDO	54
6.1.5.	HORIZONTE TEMPORAL.....	55
6.1.6.	EFEITOS.....	55
6.1.7.	PERSPECTIVA	56
6.1.8.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	58
6.1.9.	SUPOSIÇÕES DO MODELO	58
6.2.	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – RESULTADOS.....	58
6.2.1.	RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DO CASO-BASE	58
6.2.2.	RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA MULTIVARIADA.....	61
6.3.	CONCLUSÕES SOBRE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	62
6.4.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - DESENHO	63
6.4.1.	POPULAÇÃO	63
6.4.2.	DINÂMICA DE MERCADO – MARKET SHARE	64
6.4.3.	HORIZONTE TEMPORAL.....	65
6.4.4.	PERSPECTIVA	65
6.4.5.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	65
6.4.6.	SUPOSIÇÕES DO MODELO	65
6.5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - RESULTADOS	65
6.5.1.	RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DO CASO-BASE	65
6.5.2.	RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA MULTIVARIADA.....	66
6.6.	CONCLUSÕES SOBRE ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	66
7	DOMÍNIO INOVAÇÃO.....	68
8	RECOMENDAÇÕES E LIMITAÇÕES DA ANÁLISE	69
	APÊNDICE I – BUSCA DE RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS.....	83
	APÊNDICE II – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS	84
	APÊNDICE III – PROCESSO DE SELEÇÃO DE ESTUDOS.	85
	APÊNDICE IV – REGISTROS EXCLUÍDOS NA FASE DE ELEGIBILIDADE.....	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomia da Glândula Tireoide.	13
Figura 2. Estrutura analítica, contemplando pacientes, tecnologia e desfechos.	25
Figura 3. Forest plot de comparação: Volume de redução do nódulo – Baseline versus 1 mês de follow-up após RFA.	33
Figura 4. Forest plot de comparação: Volume de redução do nódulo – Baseline versus 3 meses de follow-up após RFA.	34
Figura 5. Forest plot de comparação: Volume de redução do nódulo – Baseline versus 6 meses de follow-up após RFA.	35
Figura 6. Forest plot de comparação: Volume de redução do nódulo – Baseline versus 12 meses de follow-up após RFA.	36
Figura 7. Forest plot de comparação: Volume de redução do nódulo – Baseline versus 24 meses de follow-up após RFA.	36
Figura 8. Forest plot de comparação: Sintomas clínicos – Baseline versus 1 meses de follow-up após RFA.	39
Figura 9. Forest plot de comparação: Sintomas clínicos – Baseline versus 3 meses de follow-up após RFA.	39
Figura 10. Forest plot de comparação: Sintomas clínicos – Baseline versus 6 meses de follow-up após RFA.	40
Figura 11. Forest plot de comparação: Sintomas clínicos – Baseline versus 12 meses de follow-up após RFA.	41
Figura 12. Forest plot de comparação: Sintomas clínicos – Baseline versus 24 meses de follow-up após RFA.	41
Figura 13. Forest plot de comparação: Sintomas clínicos – Baseline versus 6 meses de follow-up após nenhum tratamento.	42
Figura 14. Forest plot de comparação: Sintomas clínicos – RFA versus nenhum tratamento após 6 meses de follow-up.	42
Figura 15. Forest plot de comparação: Sintomas cosméticos – Baseline versus 1º mês de follow-up após RFA.	43
Figura 16. Forest plot de comparação: Sintomas cosméticos – Baseline versus 3 meses de follow-up após RFA.	43

Figura 17. Forest plot de comparação: Sintomas cosméticos – Baseline versus 6 meses de follow-up após RFA.....	44
Figura 18. Forest plot de comparação: Sintomas cosméticos – Baseline versus 12 meses de follow-up após RFA.....	44
Figura 19. Forest plot de comparação: Sintomas cosméticos – Baseline versus 24 meses de follow-up após RFA.....	45
Figura 20. Forest plot de comparação: Sintomas cosméticos – Baseline versus 6 meses de follow-up após nenhum tratamento.....	45
Figura 21. Forest plot de comparação: Sintomas cosméticos – RFA versus nenhum tratamento após 6 meses de follow-up.	46
Figura 22. Forest plot de comparação: TSH – Baseline versus 6 meses de follow-up após RFA.	46
Figura 23. Forest plot de comparação: TSH – Baseline versus 12 meses de follow-up após RFA.	47
Figura 24. Modelo conceitual.	55
Figura 25. Desfecho 1 ao longo do tempo.....	59
Figura 26. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) para desfecho 1.	61
Figura 27. Gráfico de dispersão para desfecho 1.	62
Figura 28. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário.	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos primários incluídos.	28
Tabela 2. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos (ROB v2.0).....	30
Tabela 3. Avaliação do risco de viés nos coortes (ROBINS-I).	31
Tabela 4. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos do estudo.	32
Tabela 5. Síntese da evidência do percentual de redução do volume após ablação.....	37
Tabela 6. Probabilidades de transição.	55
Tabela 7. Custos.....	56
Tabela 8. Resultados da análise de custo-efetividade (caso-base).	60
Tabela 9. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.....	64
Tabela 10. Dinâmica de mercado proposta.....	64
Tabela 11. Estimativa da população usuária considerando os cenários.	64
Tabela 12. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base).	65
Tabela 13. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base).	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Descrição do produto.	18
Quadro 2. Descrição do produto 2.	19
Quadro 3. Descrição do produto 3.	19
Quadro 4. Acrônimo PICOS.....	24
Quadro 5. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Análise de custo-efetividade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>U S Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>Grading of recommendations assessment, development and evaluation</i>
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care;</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
RCEI	Relação de custo-efetividade incremental
SBU	<i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicine Consortium</i>
SSS	Sistema de saúde suplementar
SUS	Sistema Único de Saúde
WHO	<i>World Health Organization</i>

RESUMO EXECUTIVO

Título	Dossiê de valor de Termoablação para nódulos benignos de tireoide.
Especialidade envolvida	Radiologia Intervencionista
Descrição da tecnologia	As ablações constituem um tratamento percutâneo para tumores ósseos ou de tecidos moles. Podem ser divididas em ablações químicas, ablações térmicas ou por congelamento. A modalidade de termoablação aqui discutida refere-se à radiofrequência (RFA)
Mecanismo de ação	Aquecimento e desnaturação de proteínas da lesão neoplásica
Justificativa	Alternativa de tratamento às cirurgias, as quais incorrem em diversos tipos de riscos para os pacientes e nem sempre são resolutivas
População-alvo	Beneficiários do Sistema de Saúde Suplementar diagnosticados com nódulos benignos de tireoide
Descrição da evidência científica	7 ensaios clínicos e 35 coortes (histórica ou prospectiva). Os estudos primários identificados foram publicados entre 2006 e 2018. A RFA reduz o volume do nódulo benigno de tireoide ao longo do tempo, assim como reduz os sintomas clínicos e cosméticos. Quando comparada a cirurgia, reduz em 40 vezes as complicações após o procedimento.
Qualidade da evidência	<ul style="list-style-type: none">- RFA na Progressão dos nódulos benignos de tireoide – alta- RFA comparado cirurgia nas complicações após a realização do procedimento – moderada- Impacto da RFA comparado a cirurgia na redução dos sintomas clínicos – moderada- Impacto da RFA comparado a CIR na redução das queixas cosméticas – moderada- RFA comparado a CIR na progressão dos nódulos benignos de tireoide – baixa- RFA comparado a CIR na normalização do TSH – muito baixa
Descrição das avaliações econômicas	<i>Análise de custo-efetividade</i> RFA se mostrou mais efetiva, com menor custo e custo-efetiva. <i>Análise de impacto orçamentário</i> A implementação da RFA de forma progressiva aponta para uma economia estimada em aproximadamente R\$ 115 milhões
Recomendação	Recomenda-se o uso de técnica de ablação em pacientes com nódulos benignos de tireoide em face da superioridade clínica, melhor custo-efetividade e potencial de reduzir o impacto nos orçamentos dos pagadores, em comparação à cirurgia convencional

1 DESCRIÇÃO CLÍNICA

A tireoide atua no metabolismo e homeostase do corpo humano, no entanto nódulos benignos podem alterar esta função. Entre os fatores de risco estão a deficiência de iodo, idade e sexo feminino. Os tratamentos incluem *percutaneous ethanol injection*, *Ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation*, *Ultrasound-guided radiofrequency ablation*, *High-intensity focused ultrasound ablation*, *Ultrasound-guided microwave ablation therapy*, terapia medicamentosa, e procedimento cirúrgico.

1.1. Patogênese e classificações

A tireoide é a maior glândula endócrina do corpo humano, sendo responsável pela produção dos hormônios tireoidianos (T3 e T4), envolvidos com diversos componentes da homeostase. O nome “tireoide” é em razão do seu formato semelhante a um escudo (do grego: *thyreos* = escudo, *eidos* = forma). Na embriologia, a sua origem está no assoalho da faringe primitiva, migrando a partir do *forame cego*, no assoalho da língua, formando em seu trajeto o *ducto tireoglossos*, e por fim atingindo a sua posição permanente – a região cervical.⁽¹⁻³⁾

A tireoide está localizada entre o ápice da cartilagem da tireoide e a fúrcula esternal, apresentando uma relação anatômica posterior importante com a traqueia, que é praticamente envolvida pela glândula. Na parte posterior da traqueia, correm os nervos laríngeos recorrente e se localiza o esôfago, quase também possuem relação anatômica com posterior com a tireoide (figura 1).⁽¹⁻³⁾

A tireoide é formada geralmente por lobos piriformes – direito e esquerdo – ligados por um istmo. Pode haver assimetria entre os lobos, geralmente o direito sendo ligeiramente maior que o esquerdo. O peso da glândula varia de 10 a 20 gramas, com cada lobo medindo aproximadamente 4 cm de comprimento, 2 cm de largura, e 1,5 a 2 cm de profundidade. A porção superior dos lobos piriformes constem as glândulas paratireoides, produtoras do paratormônio. O lobo piramidal pode ser encontrado fixado ao istmo, apresentado uma forma alongada, como remanescente da extremidade caudal do ducto tireoglossos. Em raros pacientes, um cisto pode ser encontrado entre a base da língua e a cartilagem da tireoide, representando um remanescente embrionário do ducto tireoglossos.⁽¹⁻³⁾

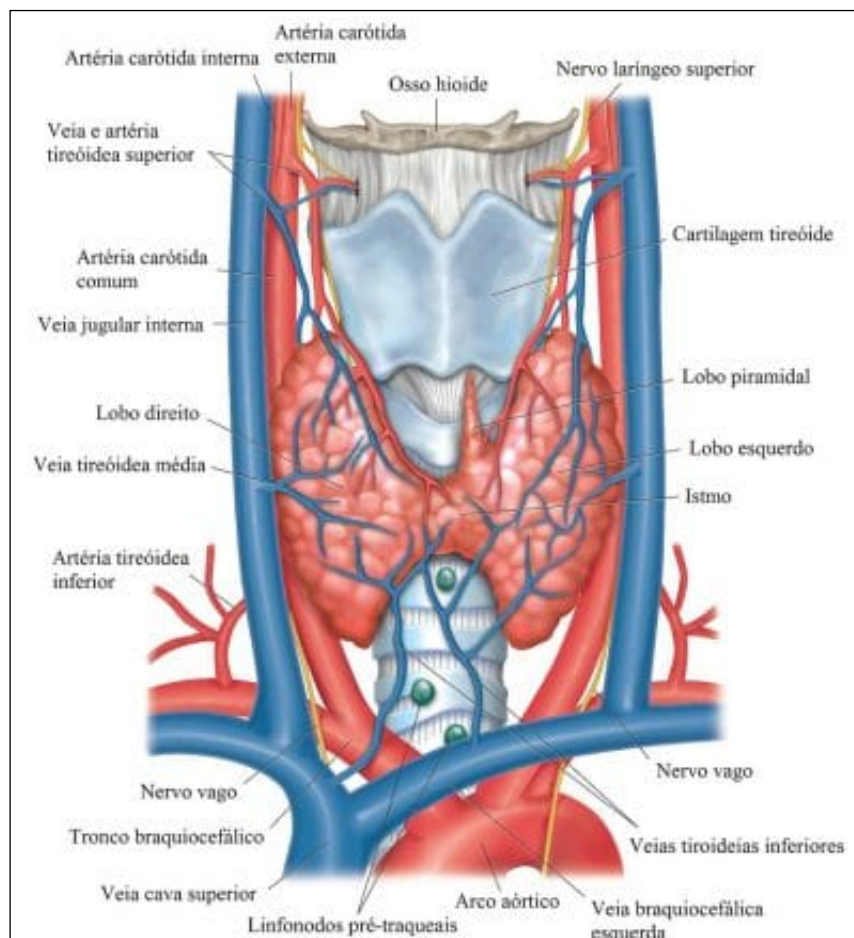


Figura 1. Anatomia da Glândula Tireoide.

Em alguns casos pode ser encontrado uma tireoide sublingual, decorrente de falhas na migração da glândula, a qual tem sua origem na base da língua e migra para se posicionar junto a traqueia. Na maioria dos casos de tireoide sublingual, a função da glândula está preservada, constituindo apenas um achado anatômico, e sua forma é representada por uma nodulação na região cervical anterior alta.⁽¹⁻³⁾

A tireoide tem suprimento sanguíneo rico, proveniente da artéria tireoidiana superior e da artéria tireoidiana inferior. E a drenagem venosa se faz pelas veias tireoidianas superior, lateral e inferior, conduzindo o sangue para as veias jugulares internas ou troncos braquiocéfálicos.⁽¹⁻³⁾

Histologicamente, a glândula é formada por uma infinidade de folículos esféricos, formados por um epitélio de células cubóides especializados em produzir os hormônios tireoidianos. No interior de cada folículo há um material denominado “coloide”. Os folículos

estão embebidos no estroma glandular, que contém microvasculatura e as células intersticiais, entre elas as células parafoliculares, secretoras da calcitonina.⁽¹⁻³⁾

O hormônio tireoidiano tem diversos efeitos celulares, incluindo a regulação positiva do catabolismo de carboidratos e lipídios, e a estimulação da síntese proteica em uma ampla variedade de células. O resultado desse processo é um aumento na taxa metabólica basal. No entanto, o funcionamento da glândula da tireoide pode ser inibido por uma variedade de agentes químicos conhecidos como goitrógenos.⁽¹⁻³⁾

As doenças da tireoide incluem condições associadas a liberação excessiva de hormônios tireoidianos, aquelas associadas a deficiência do hormônio e as lesões da massa da tireoide.⁽¹⁻³⁾ O objeto de estudo do presente dossiê será avaliar pacientes com nódulos benignos de tireoide.

Um nódulo tireoidiano é uma lesão discreta dentro da glândula tireoide, que é radiologicamente distinta do parênquima tireoidiano adjacente, no entanto as lesões em bolsa podem não corresponder a anormalidades radiológicas importantes.⁽⁴⁾ Os nódulos não palpáveis detectados na ultrassonografia ou outros estudos de imagem anatômicos são denominados nódulos descobertos incidentalmente ou "incidentalomas". Os nódulos não palpáveis têm o mesmo risco de malignidade que aqueles palpáveis e formados no palato.⁽⁵⁾

Geralmente, apenas nódulos superiores a 1 centímetro devem ser avaliados, pois têm maior potencial para serem clinicamente significante. Ocasionalmente, pode haver nódulos inferiores a 1 centímetro que requerem avaliação adicional devido a sintomas clínicos ou linfadenopatia associada. Em casos muito raros, alguns nódulos inferiores a 1 centímetro desses sinais de aviso ultrassonográficos e clínicos podem, no entanto, causar futura morbidade e mortalidade.⁽⁶⁾

1.2. Fatores de risco

Dentre as características da população, algumas elevam a probabilidade de ocorrência de nódulos benignos de tireoide, a citar:⁽⁷⁻¹⁰⁾

- Deficiência de iodo
- Idade, especialmente superior a 60 anos;
- Mulheres;
- Exposição à radiação ionizante na região cervical na infância;
- História familiar de nódulos de tireoide;
- Doença de Hashimoto;
- Tireoidite ou doença inflamação crônica da tireoide.
- Câncer da tireoide.

1.3. Epidemiologia

Os nódulos da tireoide são muito comuns na população adulta, com uma prevalência varia de 20 % a 76 %, no entanto somente 5 – 10 % são palpáveis. Embora a maioria dos nódulos seja benigna (superior a 95 %), muitos requerem intervenção devido a sintomas compressivos, preocupações estéticas ou a presença de tecido tireoidiano hiperfuncionante.⁽¹¹⁻¹³⁾

Os nódulos benignos de tireoide são predominantemente encontrados em mulheres, considerando uma distribuição de 4 mulheres a cada 1 homem com nódulos benignos.^(6, 11-13)

1.4. Tratamento preconizado

Os nódulos benignos de tireoide podem ser tratados por meio de procedimentos invasivos, procedimentos cirúrgicos e terapia medicamentosa.^(7-11, 14-20) De todo modo, aqui serão apresentados o tratamento baseado na ablação e no procedimento cirúrgico, visto que são os tratamento considerados neste dossiê.

A ablação é um procedimento que remove ou destrói células ou tecidos com calor, produtos químicos ou outras técnicas. Neste dossiê será destacado o uso da *Ultrasound-guided radiofrequency ablation* (RFA), técnica que faz uso de pequenas agulhas e eletrodos resfriados internamente, permite que o terapeuta evite a formação de cicatriz sem incisão na pele. Este procedimento foi utilizado anteriormente no tratamento de neoplasmas malignos primários e

secundários e tumores hepáticos. A energia de RFA é aplicada em quantidades de 3,8 a 4 MHz e os tecidos são aquecidos a temperaturas entre 60 ° C e 100 ° C, resultando na subsequente morte celular. As agulhas utilizadas são geralmente maiores que as utilizadas para LA e este método é normalmente realizado sob sedação consciente. Pode ser utilizado agulhas de gancho único e outros preferem agulhas de gancho expansíveis múltiplas, assim como pode ser utilizados em todos os nódulos benignos de tireoide independentemente do volume que apresentarem.^(7-11, 14-25)

A lobectomia tireoidiana é o procedimento cirúrgico padrão para um nódulo solitário unilateral. A técnica cirúrgica inicia-se com uma incisão que incide sobre a linha de tensão, justamente no entalhe esternal. A dissecação é realizada até o plano fascial subplatismal. A linha média dos músculos da cinta é identificada e separada para expor a glândula tireoide subjacente. A glândula é dissecada abruptamente do músculo excessivamente esternotireóideo. A ressecção medial do lobo tireoidiano permite a identificação da veia tireoidiana média, que é isolada e ligada. O polo superior é isolado e a artéria e veia tireoidianas superiores são ligadas individualmente ou como um feixe na superfície da cápsula da glândula. A cicatrização é exercida para evitar lesão no ramo externo do nervo laríngeo superior. Este nervo não é rotineiramente identificado. A dissecação do nervo laríngeo recorrente (NLR) inicia-se próximo ao polo inferior da glândula, no sulco traqueoesofágico. A identificação do NLR durante a tireoidectomia reduz a incidência de lesão do nervo. A identificação é facilitada pela retração medial do lobo tireoidiano e dissecação com elevadores rombos em uma direção perpendicular à direção do nervo. Uma vez o nervo identifica-se pela dissecação cuidadosa, segue-se superiormente. O NLR cruza a artéria tireoidiana inferior de maneira variável, tornando a artéria tireoidiana inferior uma marca não-confiável para a identificação de cateter radiológico.²⁴ A possibilidade de um nervo laríngeo não recorrente deve ser considerada se o nervo não estiver localizado no sulco traqueoesofágico. O polo tireoidiano inferior é mobilizado e retraído superomedialmente para identificar a glândula paratireoide inferior. A glândula é preservada junto com o suprimento sanguíneo (um ramo da artéria tireóidea inferior) por meticulosa dissecação lateralmente da cápsula tireoidiana. A glândula paratireoide superior é identificada de forma semelhante e discretamente dissecada da glândula tireoide. As glândulas paratireoides superiores recebem suas hemóstases supridas pelas ramificações da artéria tireoidiana inferior, mas podem ser raramente supridas por ramos do osso superitireoidiano de uma anastomose entre as artérias tireóideas inferior e superior. Os ramos terminais dos vasos da tireoide inferior e

superior são ligados o mais próximo possível da cápsula da tireoide para garantir a preservação do suprimento de sangue da paratireoide. A glândula tireoide é dissecada do ligamento suspensor posterior de Berry, a área mais vulnerável à lesão de NLR. O NLR normalmente passa profundamente a esse ligamento; no entanto, pode passar através ou à frente do ligamento. A divisão do ligamento de Berry deve ser realizada enquanto se visualiza cuidadosamente o nervo para evitar lesão inadvertida do nervo. O NLR frequentemente se ramifica antes de entrar na laringe. Até 65% dos linfonodos sentinela demonstram ramificações extralangeanas, com duas a três ramificações terminais notadas na maioria dos casos. O lobo tireoidiano é dividido no istmo e removido.^(7, 21-26)

Se uma tireoidectomia total for indicada, a glândula contralateral será removida da mesma forma que a pálpebra inferior. Atenção especial deve ser direcionada à identificação e preservação de todas as glândulas paratireoides, porque o paciente está em risco de hipoparatireoidismo pós-operatório. As taxas de hipoparatireoidismo permanente após a tireoidectomia total foram relatadas em cerca de 2 a 3% dos casos, realizadas por cirurgiões experientes.⁽²⁶⁾

Outra possibilidade cirúrgica consiste na tireoidectomia videoassistida endoscópica ou minimamente invasiva foi iniciada na Itália e posteriormente introduzida na América do Norte. As indicações para tireoidectomia endoscópica são relativamente estreitas e incluem nódulos tireoidianos não maiores que 25 a 30 mm em glândulas com volume menor que 20 ml. Alguns autores expandiram essas indicações para incluir pacientes com doença de Graves cujas glândulas tireoides são menores que 20 a 30 ml, e os carcinomas papilar com baixo risco de tireoide como 35 mm. Pacientes que requerem dissecação de linfonodo ou têm carcinoma invasivo de tireoide geralmente não são considerados candidatos para endoscopias, embora a dissecação do septo do compartimento central tenha sido descrita usando técnica minimamente invasiva. A história de tireoidite, cirurgia prévia de irrigação ou irradiação e extensão subesternal em uma relação contra individual e aleatória à técnica endoscópica. Em instituições de alto-volume, entre 12 e 29% dos pacientes submetidos à tireoidectomia são candidatos a uma abordagem endoscópica.⁽²⁶⁾

2 DOMÍNIO ADMISSIBILIDADE

Os dispositivos atendem a requisitos técnicos e legais para que o uso em pacientes elegíveis seja seguro.

O equipamento médico-assistencial apresenta registro vigente até 24/08/2025 na ANVISA, assim como a importadora, Auto Suture do Brasil LTDA. apresenta autorização de funcionamento comum (nº: 1.03.490-0) e certificado de boas práticas de fabricação de produtos para saúde, como apresentado a seguir:^(27, 28)

Quadro 1. Descrição do produto.

Nome da Empresa	Auto Suture do Brasil LTDA		
CNPJ	01.645.409/0001-28	Autorização	1.03.490-0
Produto	SISTEMA DE ABLAÇÃO POR RF COOL TIP SÉRIE E		
Modelo Produto Médico: Nenhum Modelo/Apresentação Encontrado(a)			
Nome Técnico	Equipamento de RF para Ablação		
Registro	10349000494		
Processo	25351.363358/2015-58		
Origem do Produto	FABRICANTE: COVIDIEN Ilc - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA		
Classificação de Risco	III - ALTO RISCO		
Vencimento do Registro	24/08/2025		
Endereço Completo	Av. Jornalista Roberto Marinho, 85 - 11º Andar - Cidade Monções Cep: 04.576-010 - São Paulo/Sp		
Telefone	(11) 2187-6300		
Responsável Técnico	Silvio Eduardo Bachega De Souza (Crea/Sp: 5062458227)		
Responsável Legal	Rafaella Iacuzio Lopes		

O equipamento médico-assistencial apresenta registro vigente até 26/06/2027 na ANVISA, assim como a importadora, SURGICAL LINE -COMERCIO DE PRODUTOS

HOSPITALARES LTDA apresenta autorização de funcionamento comum (nº: 8.04.109-0) e certificado de boas práticas de fabricação de produtos para saúde, como apresentado a seguir:^(29, 30)

Quadro 2. Descrição do produto 2.

Nome da Empresa	SURGICAL LINE -COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA		
CNPJ	07.330.175/0001-06	Autorização	8.04.109-0
Produto	SISTEMA DE ABLAÇÃO POR RF		
Modelo Produto Médico: M-3004; V-1000			
Nome Técnico	Equipamento de RF para Ablação		
Registro	80410900047		
Processo	25351.137695/2017-01		
Origem do Produto	FABRICANTE: RF MEDICAL Co., Ltd - CORÉIA DO SUL		
Classificação de Risco	III - ALTO RISCO		
Vencimento do Registro	26/06/2027		
Endereço Completo	R PEREIRA ESTEFANO, 114 SALAS1201, 1202, 1203, 1213, 1214 e 1215 - VILA DA SAUDE CEP: 04.144-070 - SÃO PAULO/SP		
Telefone	(11) 5071-9640		
Responsável Técnico	LAÍS PORSEBON GONÇALVES MENEZES		

O equipamento médico-assistencial apresenta registro vigente até 06/02/2027 na ANVISA, assim como a importadora, Ger-Ar Comércio de Produtos Médicos Ltda apresenta autorização de funcionamento comum (nº: 8.01.819-3) e certificado de boas práticas de fabricação de produtos para saúde, como apresentado a seguir:⁽³¹⁾

Quadro 3. Descrição do produto 3.

Nome da Empresa	GER-AR COMÉRCIO DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA		
CNPJ	04.696.139/0001-72	Autorização	8.01.819-3

Produto	SISTEMA DE ABLAÇÃO POR RF
Modelo Produto Médico: CRYO-40 CONSOLE CRYOSURGICAL CRYOPROBE, CRYO-44 CONSOLE CRYOSURGICAL CRYOPROBE, CRYO-48 CONSOLE CRYOSURGICAL CRYOPROBE, CRYOPROBE R3.8L, CRYOPROBE R3.8, CRYOPROBE R2.4, CRYOPROBE R2.4L, CRYOPROBE R1.7	
Nome Técnico	Sondas
Registro	80181930032
Processo	25351.177280/2007-79
Origem do Produto	FABRICANTE: HEALTHTRONICS, INC. - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
Classificação de Risco	IV - MÁXIMO RISCO
Vencimento do Registro	06/06/2023
Endereço Completo	AVENIDA VEREADOR JOSÉ DINIZ, 3300 CAMPO BELO, SÃO PAULO-SP CEP 04604-000
Telefone	(11)5097-6580
Responsável Técnico	CAIO ROBERTO SÁ BARBOSA PELLEGRINI

3 DOMÍNIO TÉCNICO

As diferentes técnicas de ablação são tratamento para alguns tipos de tumores, as quais são aplicadas com um dispositivo emissor de radiofrequência, transmitida até eletrodos que são aplicados nos pacientes; esse tratamento não é indicado para gestantes e portadores de marcapasso e os riscos e eventos adversos estão relacionados a queimaduras e dermatites de contato.

3.1. Descrição da tecnologia

As ablações constituem um tratamento percutâneo para tumores ósseos ou de tecidos moles. Podem ser divididas em ablações químicas, onde o uso de substâncias que levam a necrose de coagulação de tumores podem ser empregadas como é o caso do etanol a 95% (absoluto) e ablações térmicas onde há o aquecimento e desnaturação de proteínas da lesão neoplásica por técnicas de radiofrequência ou laser.^(32, 33)

3.2. Indicação

Uso em coagulações percutâneas, laparoscópicas e intraoperatórias e na ablação de tecidos, inclusive a ablação parcial ou completa de tumores hepáticos e tumores de osteoma osteoide dentro de ossos.⁽³⁴⁻³⁶⁾

3.3. Acessórios

Os acessórios integrantes dos sistemas são: gerador de energia, cabo de alimentação, bomba peristáltica, kits de eletrodos ativos, conector de eletrodos de retorno do paciente, recipiente de água, pedal, sonda de temperatura remota, conexão para gases e carrinho (suporte para equipamento).⁽³⁴⁻³⁶⁾

3.4. Instruções de uso

O gerador deve ser posicionado no carrinho, o qual deve estar travado para manter estabilidade do sistema. Caso não haja carrinho, o sistema deverá estar posicionado em superfície nivelada e firme.

A partir dessa etapa, com o interruptor principal desligado, são feitas as conexões dos acessórios. Deve-se garantir que o cabo de alimentação será conectado a uma tomada com a tensão correta.

A superfície de montagem deve ter espaço livre adequado para os conectores de eletrodos ativos, eletrodos de retorno do paciente e sondas de temperatura remota. A falta de espaço para os conectores pode danificar o gerador e/ou os acessórios. Colocar o gerador à maior distância possível de outros equipamentos eletrônicos (tais como monitores).

As configurações iniciais das diferentes interfaces do gerador podem ser ajustadas conforme a necessidade, para completar a preparação preliminar do sistema. As opções de configuração dos sistemas incluem: Brilho da tela, Definição de idioma e Ajuste de data e hora. A conclusão da preparação dos sistemas depende do procedimento selecionado.

O sistema de resfriamento deve ser ajustado e inclui: Bolsa ou frasco padrão (de 1000 ml a 3000 ml) de água estéril resfriada, Eletrodos ativos, conjuntos de tubulação de entrada e saída (incluídos nos kits de eletrodos ativos) e Recipiente de água (reutilizável).⁽³⁴⁻³⁶⁾

3.4.1. Seleção do paciente

■ Precauções e contraindicações

Não se recomenda o uso de ablação por RF nas seguintes situações:⁽³⁴⁻³⁶⁾

- Gestantes: Não foram estabelecidos os riscos em potencial para a gestante ou o feto;
- Pacientes com marca-passos implantáveis ou outros implantes eletrônicos: Não foram estabelecidos riscos em potencial para o paciente;
- Qualquer comorbidade que possa aumentar a morbidez e mortalidade intra ou pós-operatória;

Outras precauções:⁽³⁴⁻³⁶⁾

- Estudos mostram que a fumaça gerada durante os procedimentos é potencialmente perigosa para os pacientes e a equipe médica. Esses estudos recomendam ventilação adequada da fumaça usando um evacuador de fumaça ou outros meios;
- Eletrodos ativos e sondas de temperatura remota são objetos cortantes, que devem ser manuseados com cuidado o tempo todo, para prevenir ferimentos por perfuração na equipe e

no paciente. Considere os acessórios usados como objetos cortantes contaminados e descarte-os de acordo com as normas de sua instituição;

- As pontas da cânula e do estilete são cortantes. Tenha cuidado para evitar ferimentos;
- A RFA tem potencial de diferenças nas características de ablação próxima de vasculatura e canais (conhecido como efeito dissipador de calor) em comparação a outros métodos termoablativos. Devido a esses fatores é preciso cuidado ao criar zonas de ablação próximas de áreas de grande vasculatura, inclusive, mas não limitadas, à artéria hepática e à veia portal. Cuidado semelhante deve ser exercido próximo de estruturas de duto;
- Evite o contato pele a pele para impedir queimaduras acidentais. É recomendada a colocação de ataduras de gaze em prováveis locais de contato pele a pele;
- O tratamento de lesões de osteoma osteoide superficiais (≤ 3 cm abaixo da pele) podem exigir um procedimento de RFA aberto, em função do risco de queimaduras cutâneas.

3.4.2. Procedimentos

As modalidades terapêuticas de escolha são ajustáveis na tela inicial do sistema, de modo a permitir adequada seleção de parâmetros, de acordo com o tecido a ser submetido pela ablação. Em seguida, deve-se considerar o posicionamento de eletrodos e/ou sondas nos sítios anatômicos de interesse para o procedimento.⁽³⁴⁻³⁶⁾

3.4.3. Monitoramento

Durante procedimentos, o gerador monitora continuamente a impedância (Ω), corrente, potência e temperatura. Recomenda-se o uso de imagens intraoperatórias para monitorar o progresso da ablação.⁽³⁴⁻³⁶⁾

▪ Eventos adversos

Pacientes com pele sensível podem sofrer reações alérgicas dermatológicas e dermatites de contato. Evitar uso de eletrodos de retorno em pacientes com sensibilidade conhecida a hidrogeis.⁽³⁴⁻³⁶⁾

4 DOMÍNIO CLÍNICO

A RFA reduz o volume do nódulo benigno de tireoide ao longo do tempo, assim como reduz os sintomas clínicos e cosméticos. Quando comparada às demais alternativas de tratamento, a RFA possui eficácia similar ou superior no que tange à redução do volume do nódulo, sintomas clínicos e sintomas cosméticos.

O presente documento segue às recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde,⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

4.1. Pergunta

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que este dossiê foi norteado pelo seguinte acrônimo PICOS:

Quadro 4. Acrônimo PICOS.

P	Paciente (<i>patient</i>)	Pacientes com nódulos benignos de tireoide
I	Intervenção (<i>intervention</i>)	<i>Ultrasound-guided radiofrequency ablation</i> (RFA)
C	Comparador (<i>comparator</i>)	Ressecção cirúrgica (CIR)
O	Desfecho (<i>outcome</i>)	Progressão dos nódulos benignos de tireoide. Complicações após a realização do procedimento Sintomas clínicos Queixas cosméticas TSH
S	Tipo de estudo (<i>study</i>)	Ensaios clínicos randomizados e não randomizados, coortes comparativas e não comparativas, caso-controle, estudos semi-experimentais.

Dessa forma, foram formuladas as questões chave relacionadas a seguir e ilustradas na Figura 2:

- “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 CIR nas complicações após a realização do procedimento?”

- iv. “Qual o impacto da RFA comparado a CIR na redução dos sintomas clínicos?”
- v. “Qual o impacto da RFA comparado a CIR na redução das queixas cosméticas?”
- vi. “Qual o impacto da RFA comparado a CIR na normalização do TSH?”

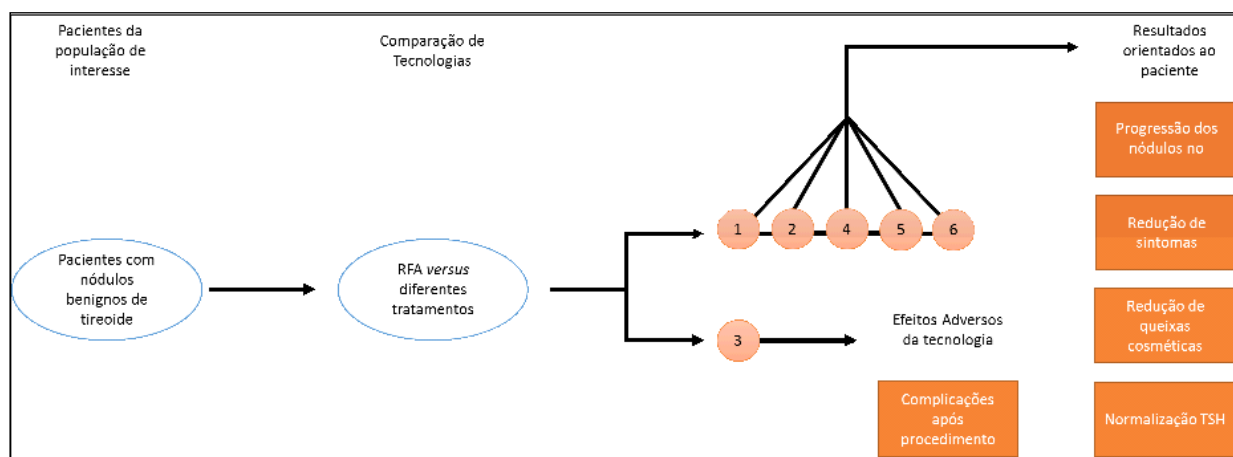


Figura 2. Estrutura analítica, contemplando pacientes, tecnologia e desfechos.

4.2. Critérios de elegibilidade

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.

4.3. Busca de evidências

As bases de dados PubMed e Scopus foram utilizadas para a busca de estudos científicos. Salienta-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações,⁽⁴¹⁾ com o diferencial de que Scopus inclui literatura cinza, de forma que por estes motivos Embase não foi

buscada. Busca manual de lista de referências incluídas também foi feita, sendo complementada por busca de recomendações clínicas de agências de ATS e sociedades (Apêndice I), a saber: *NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicine Consortium; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; MSAC - Medical Services Advisory Committee; SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment; e seguintes sociedades: AHNS - American Head and Neck Society - Head and Neck Cancer.*

As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção, comparadores e tipos de estudos, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados ou utilizando filtros validados, quando disponíveis (Apêndice II).

4.4. Extração de dados e avaliação das evidências

Dados foram extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel® por um único revisor. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos. Como parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos foram destacados e registrados em cópias PDF das publicações. As mesmas foram verificadas independentemente por um segundo revisor. Os documentos PDF estão disponíveis mediante solicitação.

A avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados foi conduzida, utilizando os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0),⁽⁴²⁾ coortes foram avaliadas pela ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I).⁽⁴³⁾ A avaliação de diretrizes foi feita utilizando AGREE II adaptado.⁽⁴⁴⁾

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde,⁽³⁹⁾ qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

4.5. Resultados das buscas

A revisão sistemática por estudos clínicos identificou 1220 registros depois de remoção de duplicidades; 1074 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 38 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra (Apêndice III). Dezoito estudos foram identificados por busca manual, mediante o acesso as referências dos artigos incluídos neste estudo e revisões publicadas anteriormente.^(7-11, 14-20)

Os estudos provenientes das revisões sistemáticas foram incluídos de forma manual no resultado da busca, de forma que estas revisões não fazem parte do corpo dos estudos. Foram identificados 27 estudos primários que não foram contemplados por nenhuma revisão sistemática.

Os 42 registros representaram 7 ensaios clínicos, 35 coortes (histórica ou prospectiva). Os estudos primários identificados foram publicados entre 2006 e 2018.

Os estudos foram realizados predominantemente na Coreia do Sul (33,3%; n = 4) e Itália (28,6%; n = 12), ainda foi realizado um estudo em conjunto com a Coreia do Sul e Itália (2,4%; n = 1), os demais estudos foram realizados na Turquia (9,5%; n = 4), Alemanha (4,8%; n = 2), Áustria (2,4%; n = 1) e Estados Unidos da Américas (2,4%; n = 1). A população total dos artigos acessados foi composta por 5.688 pacientes com idade média de 50,6 anos, com relação ao sexo há predominância das mulheres (73,8 %; n = 4200). Cerca de 59 % (n = 25) dos estudos avaliam exclusivamente a RFA, 7% (n = 3) avaliaram RFA *versus* cirurgia e 34 % (n = 14) avaliaram RFA e outros tipos de tratamento (os quais serão considerados apenas os dados do RFA para este dossiê. O tempo médio de *follow-up* foi de 22 meses, com um acompanhamento mínimo de 1 mês e máximo de 95 meses. Os nódulos estudados eram predominantemente sólidos.

A busca manual de registros relacionados à tecnologia e doença retornou 18 registros incluídos nesta revisão.

Não foram identificadas recomendações ou pareceres que indiquem o uso de RFA para o tratamento de nódulos benignos de tireoide.

Tabela 1. Características dos estudos primários incluídos.

Estudo	Tipo de estudo	Alternativas	N participantes (N mulheres)	Idade	Follow-up	Característica do nódulo	Observações
AHN 2016 (45)	Observacional	RFA	19 (18)	45,4	24 meses	Proporção sólida superior a 50%	7 nódulos mistos e 1 nódulo cístico
AYASAN 2016 (46)	Observacional	RFA	100 (78)	44,5	24 meses	Proporção sólida superior a 70%	Subgrupos: sólidos, mistos e cistos.
BAEK 2010 (47)	RCT	RFA	30 (24)	44,2	6 meses	Proporção sólida superior a 50%	Recusa ou ilegibilidade para cirurgia
BAEK 2015 (48)	RCT	RFA EA	50 (42)	47,6	6 meses	Proporção sólida superior a 50%	
BERNARDI 2014 (49)	Observacional	RFA CIR	111 (82)	56,6	12 meses	Proporção sólida superior a 70%	
BERNARDI 2017 (50)	Observacional	RFA	30 (10)	69,1	12 meses	Proporção sólida superior a 50%	
CERVELLI 2017 (51)	Observacional	RFA	46 (31)	56,4	12 meses	Proporção sólida superior a 75%	
CESAREO 2018 (52)	Observacional	RFA	29 (11)	51,4	24 meses	Proporção sólida superior a 70%	
CESAREO 2017 (53)	Observacional	RFA	48 (27)	56,0	12 meses	Proporção sólida superior a 70%	
CESAREO 2015 (54)	RCT	RFA	84 (51)	54,4	6 meses	Proporção sólida superior a 70%	
CHE 2015 (55)	Observacional	RFA CIR	400 (319)	48,1	12 meses	Proporção sólida superior a 70%	
CHENG 2017 (56)	NRCT	RFA MWA	1252 (977)	47,5	12 meses	Proporção sólida superior a 70%	
DEANDREA 2008 (57)	Observacional	RFA	31 (19)	66,8	6 meses	Proporção sólida superior a 70%	
DEANDREA 2015 (58)	RCT	RFA	80 (72)	52,1	6 meses	Proporção sólida superior a 70%	
DOBNIG 2018 (59)	Observacional	RFA	277 (215)	52,0	12 meses	Proporção sólida superior a 70%	
FAGGIANO 2012 (60)	Observacional	RFA	40 (31)	60,2	12 meses	Proporção sólida superior a 70%	
HA 2013 (61)	Observacional	RFA	11 (11)	44,2	92 meses	Proporção sólida superior a 50%	Lobectomia prévia
HAMIDI 2018 (62)	Observacional	RFA	14 (11)	60,0	95 meses	Proporção sólida superior a 70%	
HUH 2012 (63)	Observacional	RFA	30 (28)	37,6	6 meses	Proporção sólida superior a 50%	
JEONG 2008 (64)	Observacional	RFA	236 (211)	40,9	41 meses	Proporção sólida superior a 80%	
JI 2015 (64)	Observacional	RFA	18 (16)	49,9	48 meses	Proporção sólida superior a 70%	
JUNG 2018 (65)	Observacional	RFA	372 (302)	46,0	60 meses	Proporção sólida superior a 50%	











































KIM 2006 (66)	Observacional	RFA	30 (28)	39,1	3 meses	Proporção sólida superior a 70%	Subgrupos: sólidos, mistos e cistos.
KOHLHASE 2016 (67)	Observacional	RFA	18 (14)	50,0	3 meses	Proporção sólida superior a 80%	Subgrupos: sólidos, mistos e cistos.
KORKUSUZ 2018 (68)	Observacional	RFA HIFU MWA	94 (55)	47,0	3 meses	Sem informação	Relata distribuição entre sólidos e mistos
LI 2016 (69)	Observacional	RFA	70 (56)	45,1	6 meses	Proporção sólida superior a 75%	
LIM 2013 (70)	Observacional	RFA	111 (101)	37,9	81 meses	Proporção sólida superior a 50%	
MORELLI 2018 (69)	Observacional	RFA	24 (15)	57,9	1 mês	Proporção sólida superior a 80%	1 paciente com nódulo cístico
PACELLA 2017 (71)	Observacional	RFA LA	601 (420)	57,0	12 meses	Proporção sólida superior a 70%	
PARK 2017 (72)	Observacional	RFA LA	90 (73)	55,6	12 meses	Proporção sólida superior a 70%	
SIM 2017 (73)	Observacional	RFA	54 (49)	44,1	87 meses	Proporção sólida superior a 50%	5 pacientes com nódulos císticos
SPIEZA 2009 (74)	Observacional	RFA	94 (55)	72,5	12 meses	Proporção sólida superior a 70%	
SUNG 2015 (75)	RCT	RFA	44 (42)	43,0	56 meses	Proporção sólida superior a 50%	2 pacientes com nódulos císticos
SUNG 2013 (76)	RCT	RFA EA	50 (45)	45,4	6 meses	Proporção sólida inferior a 10%	
SUNG 2011 (77)	Observacional	RFA EA	57 (44)	45,1	50 meses	Proporção sólida superior a 70%	
TANG 2017 (78)	Observacional	RFA	108 (95)	52,0	3 meses	Não informado	
TURTULICI 2014 (79)	Observacional	RFA	45 (34)	44,0	6 meses	Não informado	
UGURLU 2015 (80)	Observacional	RFA	33 (25)	ND	6 meses	Proporção sólida superior a 50%	
VALCAVI 2015 (81)	Observacional	RFA	40 (35)	54,0	24 meses	Proporção sólida superior a 50%	Recusa ou ilegitimidade para cirurgia
WANG 2018 (82)	Observacional	RFA	153 (ND)	ND	6 meses	Não informado	
YUE 2016 (83)	Observacional	RFA CIR	404 (237)	50,4	6 meses	Não informado	
YUE 2017 (84)	Observacional	RFA MWA	260 (191)	48,6	12 meses	Proporção sólida superior a 50%	

RCT: randomized clinical trial (ensaio clínico randomizado); NRCT: ensaio clínico não randomizado; RFA: radiofrequência, MWA: microondas; ND: não determinado; EA: ablação por etanol; HIFU: high-intensity focused ultrasound.

4.5.1. Avaliação crítica dos registros selecionados

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) apresentaram como principal fonte de viés à randomização ($n = 3$), nos demais itens avaliados – desvio das intervenções pretendidas, dados perdidos, mensuração do desfecho, seleção do resultado reportado, e viés global – apresentaram baixo risco de viés. Essas informações podem ser observadas na tabela 2.

Tabela 2. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos (ROB v2.0).

Estudo	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés global
BAEK 2010⁽⁴⁷⁾						
BAEK 2015⁽⁴⁸⁾						
CESAREO 2015⁽⁵⁴⁾						
CHENG 2017⁽⁵⁶⁾						
DEANDREA 2015⁽⁵⁸⁾						
SUNG 2015⁽⁷⁵⁾						
SUNG 2013⁽⁷⁶⁾						

☺ = baixo risco; ☹ = alto risco; 😊 = algumas preocupações.

Com relação aos estudos observacionais a maioria apresentou baixo risco de vieses, visto que possuíam adequado desenvolvimento metodológico, no qual indicavam os fatores de confusão, os critérios e inclusão e acompanhamento dos participantes, a classificação das intervenções e seu impacto ao longo do tempo, assim como eram apresentados dados referentes as perdas amostrais ou redução do objeto de estudo. Estas informações podem ser observadas de forma individual na tabela 3.

Tabela 3. Avaliação do risco de viés nos coortes (ROBINS-I).

Estudo	Confusão	Seleção dos participantes	Classificação das intervenções	Desvios da intervenção pretendida	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado
AHN 2016 ⁽⁴⁵⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
AYASAN 2016 ⁽⁴⁶⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
BERNARDI 2014 ⁽⁴⁹⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
BERNARDI 2017 ⁽⁵⁰⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
CERVELLI 2017 ⁽⁵¹⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
CESAREO 2018 ⁽⁵²⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
CESAREO 2017 ⁽⁵³⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
CHE 2015 ⁽⁵⁵⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
DEANDREA 2008 ⁽⁵⁷⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
DOBNIG 2018 ⁽⁵⁹⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
FAGGIANO 2012 ⁽⁶⁰⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
HA 2013 ⁽⁶¹⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
HAMIDI 2018 ⁽⁶²⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
HUH 2012 ⁽⁶³⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
JEONG 2008 ⁽⁶⁴⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
JI 2015 ⁽⁶⁴⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
JUNG 2018 ⁽⁶⁵⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
KIM 2006 ⁽⁶⁶⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
KOHLHASE 2016 ⁽⁶⁷⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
KORKUSUZ 2018 ⁽⁶⁸⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
LI 2016 ⁽⁶⁹⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
LIM 2013 ⁽⁷⁰⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
MORELLI 2018 ⁽⁶⁹⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
PACELLA 2017 ⁽⁷¹⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
PARK 2017 ⁽⁷²⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
SIM 2017 ⁽⁷³⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
SPIEZA 2009 ⁽⁷⁴⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
SUNG 2011 ⁽⁷⁷⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
TANG 2017 ⁽⁷⁸⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
TURTULICI 2014 ⁽⁷⁹⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
UGURLU 2015 ⁽⁸⁰⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
VALCAVI 2015 ⁽⁸¹⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
WANG 2018 ⁽⁸²⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
YUE 2016 ⁽⁸³⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
YUE 2017 ⁽⁸⁴⁾	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊

😊 = baixo risco; 😊 = moderado risco; 😊 = grave risco; 😊 = crítico risco; SI = sem informação.

Ao ser avaliada a qualidade das evidências para os desfechos segundo a metodologia do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), foi identificado alta confiança na evidência em apenas 1 desfecho (progressão dos nódulos benignos de tireoide), moderada confiança em 3 desfechos (complicações após a realização do procedimento; redução dos sintomas clínicos; redução das queixas cosméticas), baixa confiança em 1 desfecho (RFA comparado a CIR, EA, LA, HIDA, MWA ou nenhum tratamento na progressão dos nódulos benignos de tireoide), e muito baixa confiança em 1 desfecho (RFA comparado a CIR, EA, LA, HIFA, MWA ou nenhum tratamento na normalização do TSH).

Tabela 4. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos do estudo.

Desfechos	Confiança na evidência	Justificativa
RFA na progressão dos nódulos benignos de tireoide	Alta	Há forte confiança de que o efeito verdadeiro do efeito do RFA na progressão dos nódulos benignos esteja próximo daquele que foi estimado. É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
RFA comparado a CIR na progressão dos nódulos benignos de tireoide	Baixo	A confiança no efeito é limitada, devido à baixa quantidade de estudos na literatura que realizam a comparação entre os diferentes tratamentos. Desta forma, trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante na confiança da estimativa do efeito.
RFA comparado CIR nas complicações após a realização do procedimento	Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado, no entanto algumas comparações não puderam ser realizadas devido à ausência de estudos. Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Impacto da RFA comparado a CIR na redução dos sintomas clínicos	Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado, no entanto algumas comparações não puderam ser realizadas devido à ausência de estudos. Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Impacto da RFA comparado a CIR na redução das queixas cosméticas	Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado, no entanto algumas comparações não puderam ser realizadas devido à ausência de estudos. Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
RFA comparado a CIR, na normalização do TSH	Muito Baixo	Não foi possível realizar a comparação entre os tipos de tratamento. A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados. Qualquer estimativa de efeito é incerta.

4.5.2. Síntese das evidências científicas

As evidências científicas são discutidas no âmbito de cada questão proposta inicialmente.

QUESTÃO 1. Qual o impacto da RFA na progressão dos nódulos benignos de tireoide?

Todos os estudos identificados na presente revisão avaliaram o impacto da RFA na progressão dos nódulos benignos de tireoide. O follow-up após foi de no máximo 95 meses, no entanto em alguns períodos não foi possível verificar os dados de acompanhamento devido à baixa quantidade de participantes em períodos maiores de acompanhamento. Desta forma os períodos de follow-up utilizados serão após 1 mês, 3 meses, 6 meses, 12 meses e 24 meses.

O período de follow-up após 1 mês de tratamento foi composto por 20 estudos totalizando 1837 pacientes no baseline e 1782 pacientes no follow-up, no qual identificaram uma redução na progressão dos nódulos benignos de tireoide, representado pela redução média de 45,1 % do volume inicial do nódulo (49, 50, 52, 54, 55, 57, 58, 60, 63, 64, 69, 72, 74, 76, 77, 80-82, 84, 85). Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa, no entanto os estudos apresentaram elevada heterogeneidade conforme demonstra a Figura 3. A heterogeneidade verificada no primeiro mês de follow-up pode ser explicada pelos diferentes volumes iniciais dos nódulos encontrados nos estudos.

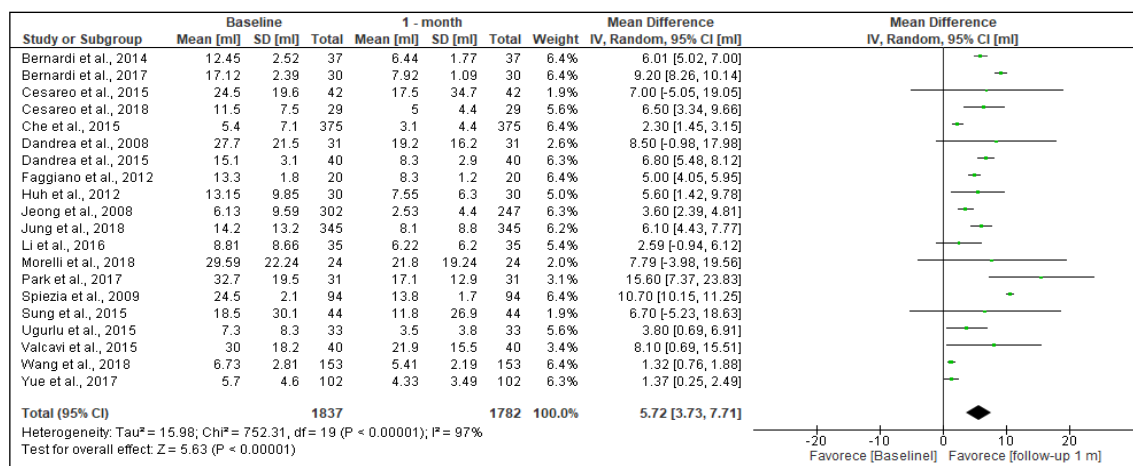


Figura 3. Forest plot de comparação: Volume de redução do nódulo – Baseline versus 1 mês de follow-up após RFA.

O período de follow-up após 3 meses de tratamento foi composto por 18 estudos totalizando 2295 pacientes no baseline e 2036 pacientes no follow-up, e identificaram

uma redução na progressão dos nódulos benignos de tireoide, representado pela redução média de 57,9 % do volume inicial do nódulo.^(46, 49, 50, 55-57, 59, 60, 64, 67-69, 76, 77, 80, 82, 84) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa, no entanto os estudos apresentaram elevada heterogeneidade conforme demonstra a Figura 4. A heterogeneidade verificada no terceiro mês de follow-up pode ser explicada pelos diferentes volumes iniciais dos nódulos encontrados nos estudos.

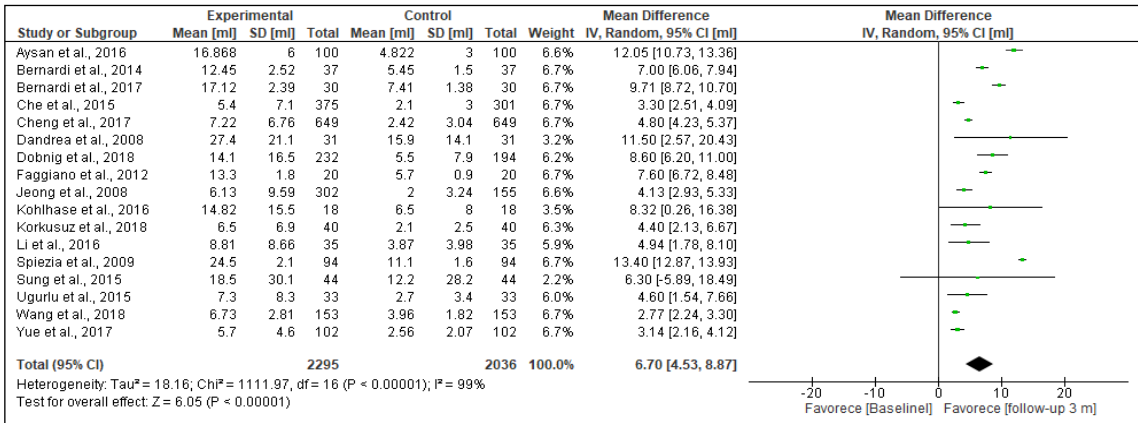


Figura 4. Forest plot de comparação: Volume de redução do nódulo – Baseline versus 3 meses de follow-up após RFA.

O período de follow-up após 6 meses de tratamento foi composto por 33 estudos totalizando 2295 pacientes no baseline e 2036 pacientes no follow-up, e identificaram uma redução na progressão dos nódulos benignos de tireoide, representado pela redução média de 64,8 % do volume inicial do nódulo.^(25, 45-58, 60-66, 69, 71, 73, 74, 76-82, 84, 86) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa, no entanto os estudos apresentaram elevada heterogeneidade conforme demonstra a Figura 5. A heterogeneidade verificada no sexto mês de follow-up pode ser explicada pelos diferentes volumes iniciais dos nódulos encontrados nos estudos.

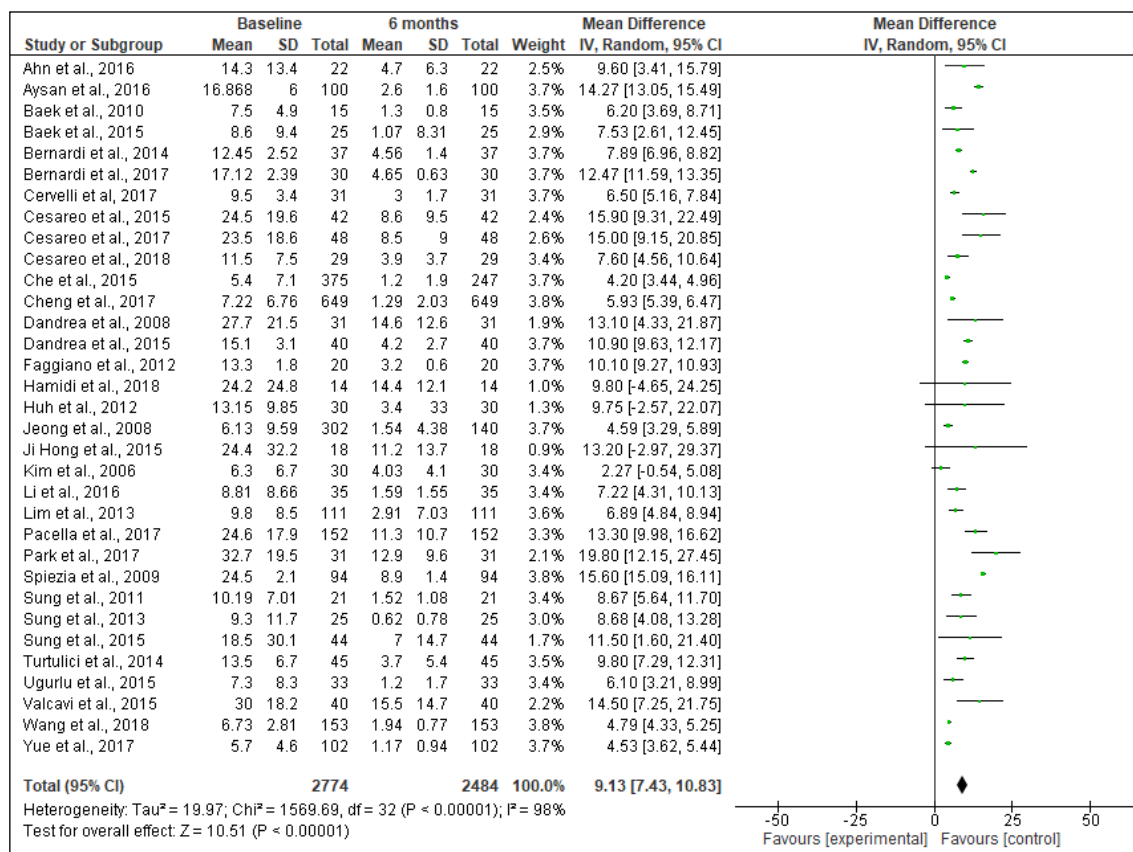


Figura 5. Forest plot de comparação: Volume de redução do nódulo – Baseline versus 6 meses de follow-up após RFA.

O período de follow-up após 12 meses de tratamento foi composto por 20 estudos totalizando 2437 pacientes no baseline e 2057 pacientes no follow-up, e identificaram uma redução na progressão dos nódulos benignos de tireoide, representado pela redução média de 72,6 % do volume inicial do nódulo.^(45, 49-53, 55, 56, 59, 60, 65, 71, 73-76, 81, 84, 85) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa, no entanto os estudos apresentaram elevada heterogeneidade conforme demonstra a Figura 6. A heterogeneidade verificada no décimo segundo mês de follow-up pode ser explicada pelos diferentes volumes iniciais dos nódulos encontrados nos estudos.

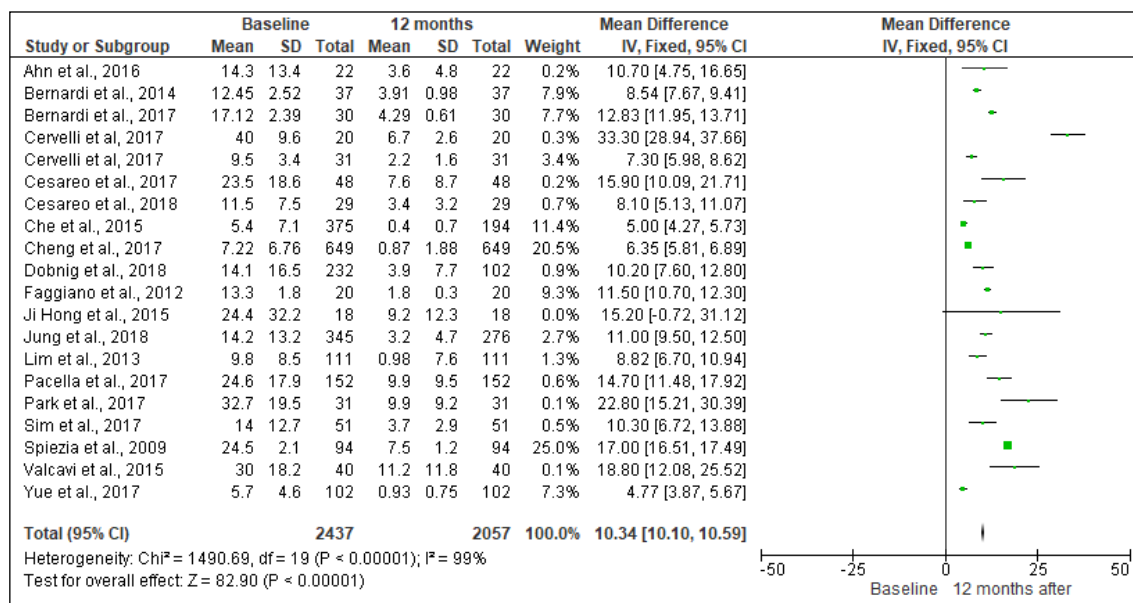


Figura 6. Forest plot de comparação: Volume de redução do nódulo – Baseline versus 12 meses de follow-up após RFA.

O período de follow-up após 24 meses de tratamento foi composto por 8 estudos totalizando 579 pacientes no baseline e 576 pacientes no follow-up, e identificaram uma redução na progressão dos nódulos benignos de tireoide, representado pela redução média de 77,9 % do volume inicial do nódulo.^(52, 62, 64, 65, 71, 77, 81, 86) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa, no entanto os estudos apresentaram elevada heterogeneidade conforme demonstra a Figura 7. A heterogeneidade verificada no vigésimo quarto mês de follow-up pode ser explicada pelos diferentes volumes iniciais dos nódulos encontrados nos estudos.

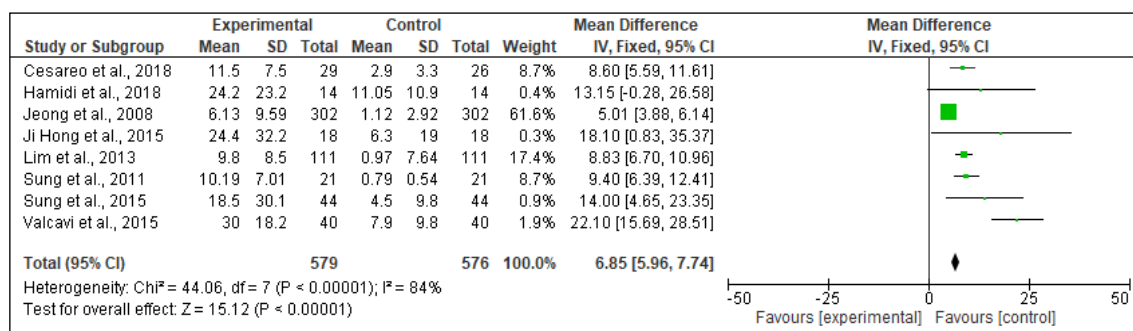


Figura 7. Forest plot de comparação: Volume de redução do nódulo – Baseline versus 24 meses de follow-up após RFA.

Ao ser classificado os nódulos em pequenos (com volume igual ou menor que 10 ml), médios (com volume entre 11 e 20 ml) e grandes (com volume igual ou superior a 21 ml) foi possível realizar meta-análises para o 1º, 3º, 6º e 12º mês, estas que apresentaram resultado significativo para todos os subgrupos. No período de 18 e 36 meses não foi possível realizar a meta-análises para os grupos devido à pouca quantidade de estudos. Desta forma os resultados foram sumarizados na tabela

Tabela 5. Síntese da evidência do percentual de redução do volume após ablação.

Volume Inicial	Porcentual de redução após ablação				
	1 mês	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
≤ 10 ml	37,4 %*#	59,6 %* ^f	77,5 %* ^f	85,7 %* ^f	89,0 %* ^f
11 -20 ml	45,0 %* ^f	55,6 %* ^f	71,3 %* ^f	74,9 %* ^f	75,3 %* [§]
≥ 21 ml	34,1 %* [§]	44,3 %* [§]	55,1 %* [§]	69,0 %* ^f	69,1 %* [§]

*: $p \leq 0,05$; §: $I^2 \leq 25\%$; # $I^2 = 26 - 50\%$; ^f: $I^2 \geq 51\%$.

Desta forma a RFA tem impacto significativo na redução dos nódulos benignos de tireoide em todos os períodos avaliados, assim como ao longo do tempo eleva o percentual de redução do volume dos nódulos quando comparado ao seu volume inicial.

QUESTÃO 2. Qual o impacto da RFA comparado a CIR na progressão dos nódulos benignos de tireoide?

Seis estudos foram identificados na presente revisão que avaliaram o impacto da RFA comparado com nenhum tratamento na progressão dos nódulos benignos de tireoide. Os períodos de follow-up foram de 6 (n = 5) e 12 meses (n = 1) e totalizaram 334 participantes. Todos os estudos observaram a manutenção ou aumento do volume do nódulo benigno de tireoide no grupo que não obteve tratamento, no entanto no grupo com RFA foi observado redução significativa do volume do nódulo aos 6 e 12 meses.^(47, 54, 58, 60, 63, 69)

Nos três estudos avaliaram o impacto da RFA comparado com o procedimento cirúrgico não foi possível avaliar a progressão dos nódulos benignos de tireoide.^(49, 55, 83) Essa comparação não foi possível porque os pacientes submetidos a procedimento

cirúrgico realizam a retirada do nódulo, inviabilizando a comparação dos nódulos após os procedimentos.

QUESTÃO 3. Qual o impacto da RFA comparado CIR nas complicações após a realização do procedimento?

Foi considerado como complicações clínicas a ocorrência de disfonia, queimadura de pele, infecção, hematoma ou lesão esofágica. Ao ser considerado a população total de pacientes submetidos a RFA foi verificado um percentual de complicações de 1,2% (n = 57).^(25, 45-69, 71-86) No entanto calor durante a ablação, a qual desaparece quando a intensidade da energia é reduzida ou desligada, de forma que o procedimento pode ser continuado.

Os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos apresentam 40 vezes maior a chance de complicações quando comparado ao RFA.^(49, 55, 83) Todos os pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico relataram dor no pós-operatório, assim como apresentaram um risco superior no desenvolvimento de hipotireoidismo.^(49, 55, 83)

Desta forma em todos os estudos avaliados foi verificado que o RFA apresentou menor prevalência de complicações quando comparado ao procedimento cirúrgico.

QUESTÃO 4. Qual o impacto da RFA comparado a nenhum tratamento na redução dos sintomas clínicos?

Os dados serão apresentados em dois momentos distintos, primeiramente será avaliado de forma individual o impacto de cada tratamento na redução dos sintomas clínicos ao longo do tempo e posteriormente será realizado a comparação do RFA com os demais tratamentos.

Desta forma dezessete estudos identificaram o impacto dos procedimentos terapêuticos de forma individual na redução dos sintomas clínicos ao longo do tempo.^(25, 47, 48, 50, 52-54, 56, 63, 65, 71, 72, 77, 81, 84-86) Os períodos de follow-up foram de até 24 meses. Foi considerado como ferramenta para avaliação da redução dos sintomas é considerado escore de sintomas relacionados ao nódulo (1 = ausente, 2 = leve intermitente, 3 = leve contínuo, 4 = moderado, 5 = intenso intermitente, 6 = intenso contínuo).

O período de follow-up após o 1º mês de RFA composto por 3 estudos totalizando 399 pacientes, no qual identificaram uma redução de 49,4 % dos sintomas clínicos quando comparados ao baseline.^(50, 72, 85) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa, no entanto os estudos apresentaram elevada heterogeneidade conforme demonstra a Figura 8. A heterogeneidade verificada no primeiro mês de follow-up pode ser explicada pelos diferentes sintomas reportados pelo pacientes encontrados nos estudos.

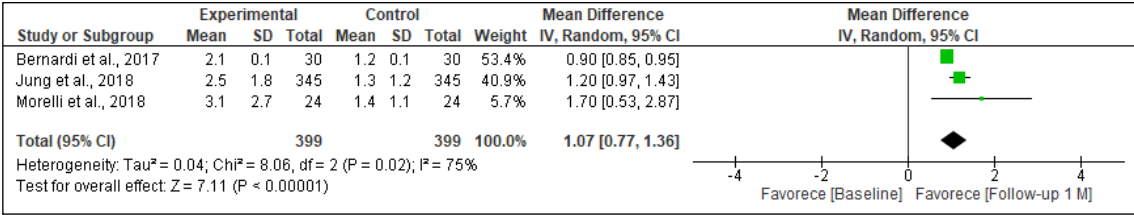


Figura 8. Forest plot de comparação: Sintomas clínicos – Baseline versus 1 meses de follow-up após RFA.

O período de follow-up após o 3º mês de RFA composto por 2 estudos totalizando 679 pacientes, no qual identificaram uma redução de 48 % dos sintomas clínicos quando comparados ao baseline.^(50, 56) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa, no entanto os estudos apresentaram elevada heterogeneidade conforme demonstra a Figura 9. A heterogeneidade verificada no terceiro mês de follow-up pode ser explicada pelos diferentes volumes iniciais dos nódulos encontrados nos estudos.

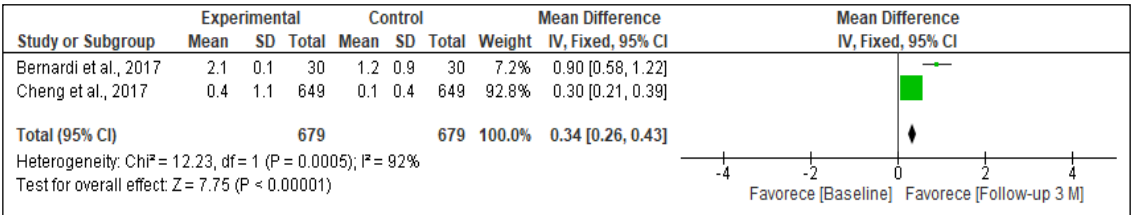


Figura 9. Forest plot de comparação: Sintomas clínicos – Baseline versus 3 meses de follow-up após RFA.

O período de follow-up após o 6º mês de RFA composto por 10 estudos totalizando 995 pacientes, no qual identificaram uma redução de 75.5 % dos sintomas

clínicos quando comparados ao baseline.^(25, 47, 48, 50, 52-54, 56, 63, 84) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa, no entanto os estudos apresentaram elevada heterogeneidade conforme demonstra a Figura 10. A heterogeneidade verificada no terceiro mês de follow-up pode ser explicada pelos diferentes volumes iniciais dos nódulos encontrados nos estudos.

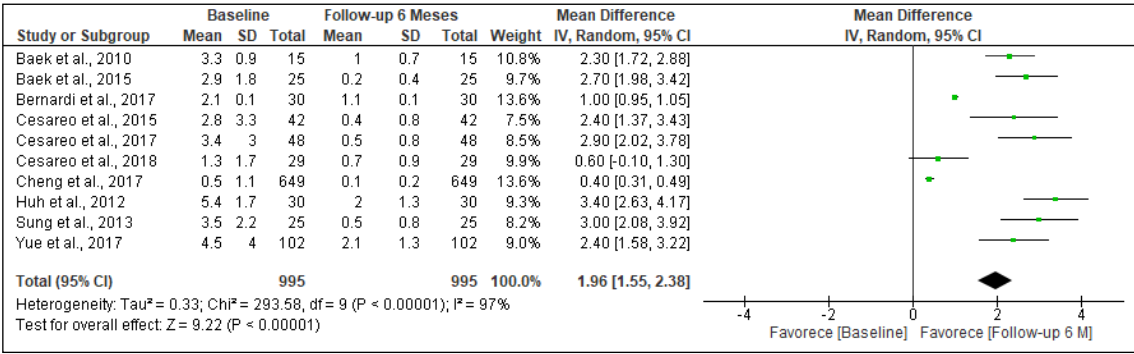


Figura 10. Forest plot de comparação: Sintomas clínicos – Baseline versus 6 meses de follow-up após RFA.

O período de follow-up após o 12º mês de RFA composto por 7 estudos totalizando 1243 pacientes no Baseline e 1174 durante o acompanhamento, no qual identificaram uma redução de 69,2 % dos sintomas clínicos quando comparados ao baseline.^(50, 52, 53, 56, 81, 84, 85) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa, no entanto os estudos apresentaram elevada heterogeneidade conforme demonstra a Figura 11. A heterogeneidade verificada no terceiro mês de follow-up pode ser explicada pelos diferentes volumes iniciais dos nódulos encontrados nos estudos.

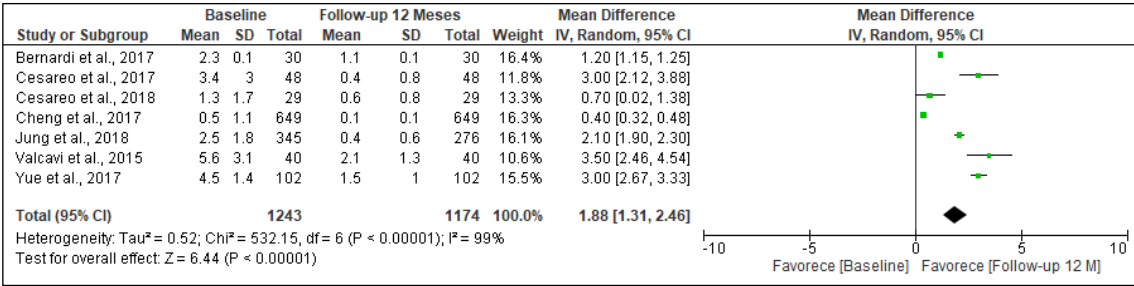


Figura 11. Forest plot de comparação: Sintomas clínicos – Baseline versus 12 meses de follow-up após RFA.

O período de follow-up após o 24º mês de RFA composto por 5 estudos totalizando 234 pacientes no Baseline e 134 durante o acompanhamento, no qual identificaram uma redução de 70,5 % dos sintomas clínicos quando comparados ao baseline.^(65, 71, 77, 81, 86) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa, no entanto os estudos apresentaram elevada heterogeneidade conforme demonstra a Figura 12. A heterogeneidade verificada no terceiro mês de follow-up pode ser explicada pelos diferentes volumes iniciais dos nódulos encontrados nos estudos.

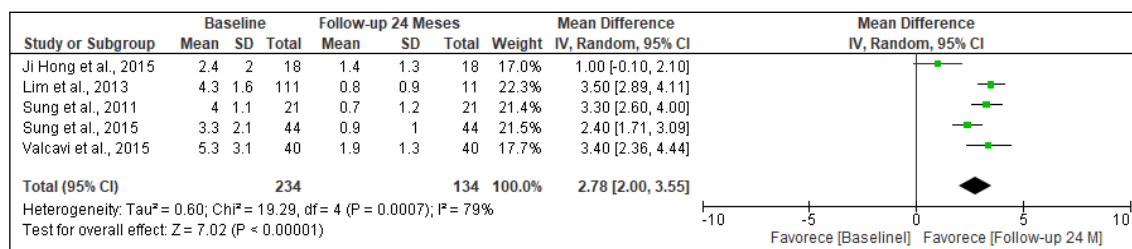


Figura 12. Forest plot de comparação: Sintomas clínicos – Baseline versus 24 meses de follow-up após RFA.

Os 24 meses de follow-up após RFA permitiram identificar que no primeiro mês após a realização do procedimento reduz cerca de 50% os sintomas clínicos, e a partir do 6º mês essa redução chega a 70% e se mantém ao longo dos meses.

Com relação às demais alternativas de tratamento, só foi possível avaliar o grupo sem tratamento (6º mês de follow-up), nenhum estudo avaliou a redução de sintomas clínicos após o procedimento cirúrgico.

O período de follow-up após o 6º mês dos grupos controle, ou seja, sem tratamento foi composto por 3 estudos totalizando 72 pacientes, no qual não houve alteração dos sintomas clínicos.^(47, 54, 63) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que não houve significância estatística e não apresentam heterogeneidade entre os estudos.

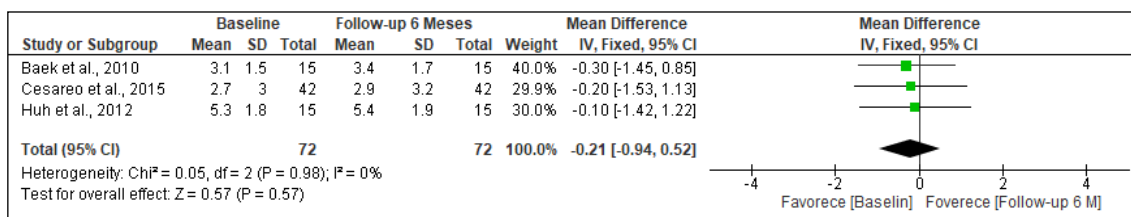


Figura 13. Forest plot de comparação: Sintomas clínicos – Baseline versus 6 meses de follow-up após nenhum tratamento.

Ao realizar a comparação entre RFA e nenhum tratamento foi possível verificar uma redução média dos sintomas em 2,73 pontos no grupo RFA aos 6 meses pós procedimento. (25, 48, 86) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa e os estudos não apresentaram heterogeneidade conforme demonstra a Figura 14.

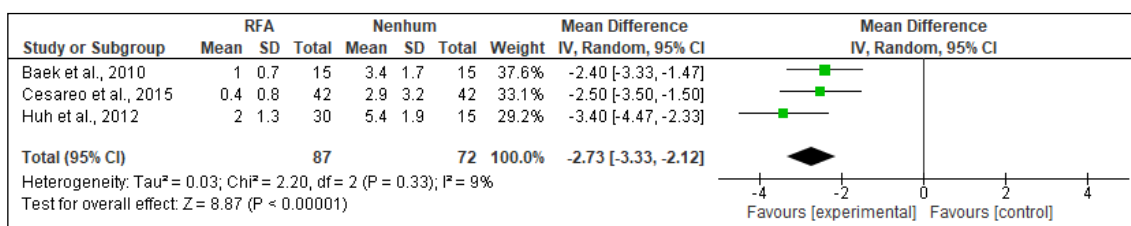


Figura 14. Forest plot de comparação: Sintomas clínicos – RFA versus nenhum tratamento após 6 meses de follow-up.

QUESTÃO 5. Qual o impacto da RFA comparado a nenhum tratamento na redução das queixas cosméticas?

Os dados serão apresentados em dois momentos distintos, primeiramente será avaliado de forma individual o impacto de cada tratamento na redução das queixas cosméticas ao longo do tempo e posteriormente será realizado a comparação do RFA com os demais tratamentos.

Treze estudos identificaram o impacto dos procedimentos terapêuticos na redução dos sintomas cosméticos. (25, 47, 48, 50, 52-54, 56, 63, 72, 84, 85) Os períodos de follow-up foram de até 24 meses. Para a avaliação dos sintomas cosméticos foi utilizado um escore de 1 a 6 (1 = massa não palpável, 2 = massa palpável, 3 = massa visível ao engolir, 4 = massa pouco visível, 5 = massa visível, 6 = massa facilmente visível).

O período de follow-up após o 1º mês de RFA composto por 3 estudos totalizando 399 pacientes, no qual identificaram uma redução de 17,5 % dos sintomas cosméticos quando comparados ao baseline.^(50, 72, 85) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa, no entanto os estudos apresentaram considerável heterogeneidade conforme demonstra a Figura 15.

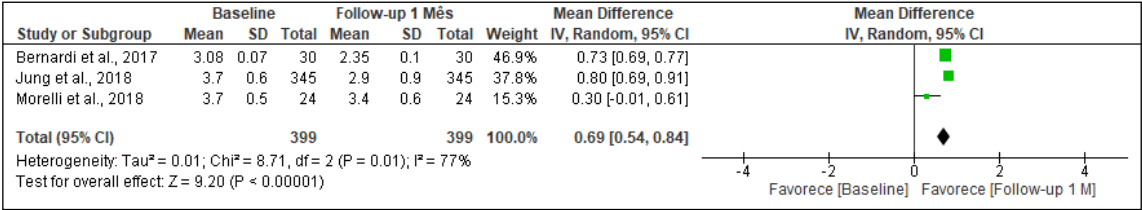


Figura 15. Forest plot de comparação: Sintomas cosméticos – Baseline versus 1º mês de follow-up após RFA.

O período de follow-up após o 3º mês de RFA composto por 2 estudos totalizando 679 pacientes, no qual identificaram uma redução de 23 % dos sintomas cosméticos quando comparados ao baseline.^(50, 56) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa, no entanto os estudos apresentaram elevada heterogeneidade conforme demonstra a Figura 16.

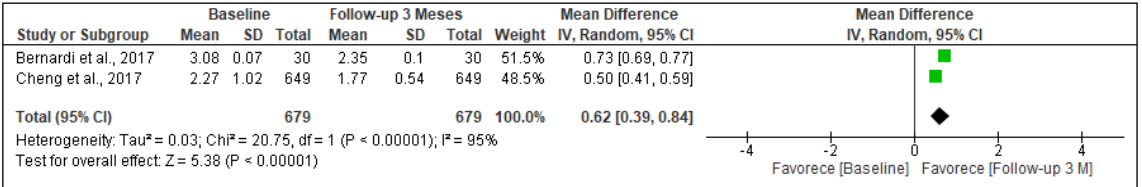


Figura 16. Forest plot de comparação: Sintomas cosméticos – Baseline versus 3 meses de follow-up após RFA.

O período de follow-up após o 6º mês de RFA composto por 10 estudos totalizando 995 pacientes, no qual identificaram uma redução de 47,9 % dos sintomas cosméticos quando comparados ao baseline.^(25, 47, 48, 50, 52-54, 56, 63, 84) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa, no entanto os estudos apresentaram elevada heterogeneidade conforme demonstra a Figura 17.

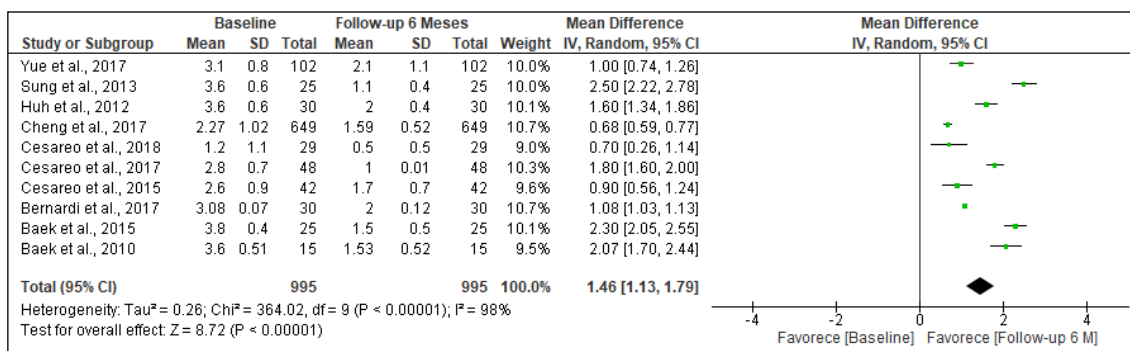


Figura 17. Forest plot de comparação: Sintomas cosméticos – Baseline versus 6 meses de follow-up após RFA.

O período de follow-up após o 12º mês de RFA composto por 7 estudos totalizando 1243 pacientes no Baseline, no qual identificaram uma redução de 53,6 % dos sintomas cosméticos quando comparados ao baseline.^(50, 52, 53, 56, 81, 84, 85) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa, no entanto os estudos apresentaram elevada heterogeneidade conforme demonstra a Figura 18.

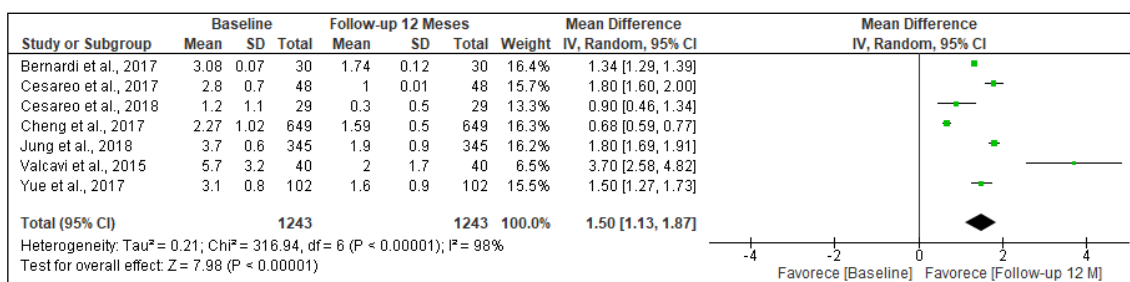


Figura 18. Forest plot de comparação: Sintomas cosméticos – Baseline versus 12 meses de follow-up após RFA.

O período de follow-up após o 24º mês de RFA composto por 5 estudos totalizando 234 pacientes no Baseline e 134 durante o acompanhamento, no qual identificaram uma redução de 52,2 % dos sintomas cosméticos quando comparados ao baseline.^(65, 71, 77, 81, 86) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que essa redução é significativa, no entanto os estudos apresentaram modera heterogeneidade conforme demonstra a Figura 19.

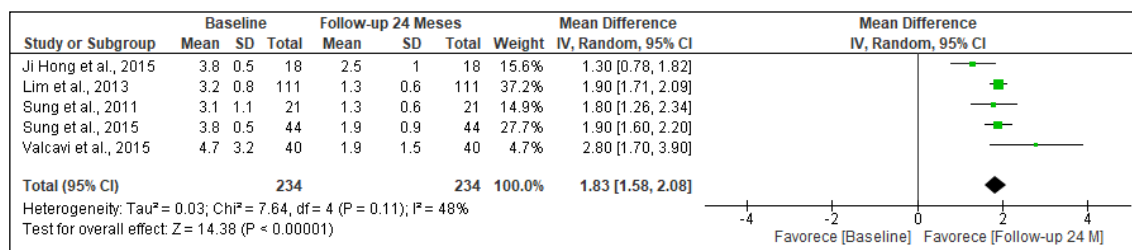


Figura 19. Forest plot de comparação: Sintomas cosméticos – Baseline versus 24 meses de follow-up após RFA.

Com relação as demais alternativas de tratamento e seu impacto nos sintomas cosméticos só foi possível avaliar o grupo sem tratamento (6º mês de follow-up).

O período de follow-up após o 6º mês dos grupos controle, ou seja, sem tratamento foi composto por 3 estudos totalizando 72 pacientes, no qual não houve alteração dos sintomas cosméticos.^(47, 54, 63) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que não houve significância estatística e não apresentam heterogeneidade entre os estudos.

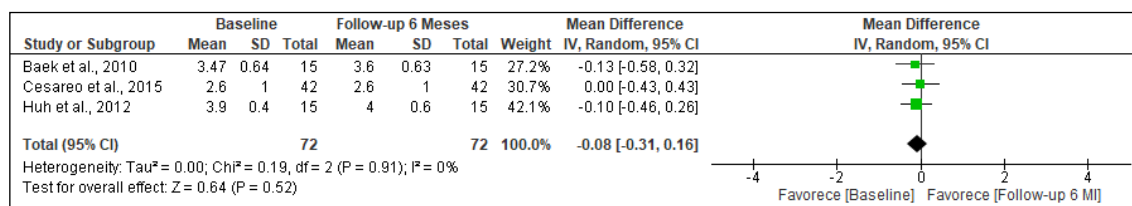


Figura 20. Forest plot de comparação: Sintomas cosméticos – Baseline versus 6 meses de follow-up após nenhum tratamento.

Ao realizar a comparação entre RFA e nenhum tratamento foi possível verificar uma redução média das queixas cosméticas em 1,66 pontos no grupo RFA aos 6 meses pós procedimento.^(47, 54, 63) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que houve significância estatística e apresentou elevada heterogeneidade entre os estudos.

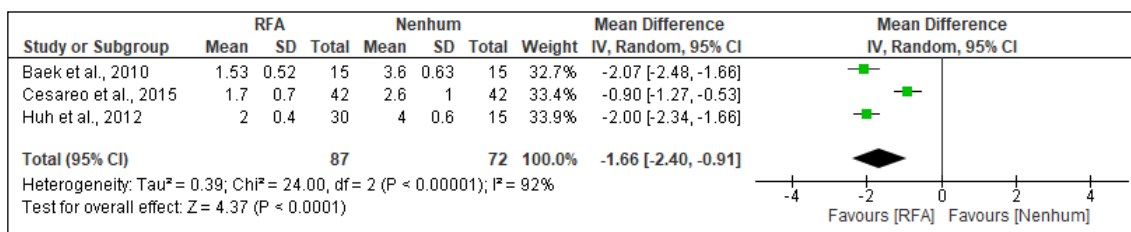


Figura 21. Forest plot de comparação: Sintomas cosméticos – RFA versus nenhum tratamento após 6 meses de follow-up.

QUESTÃO 6. Qual o impacto da RFA na normalização do TSH?

Foram identificados seis estudos que avaliaram o impacto do RFA no TSH, de forma que não foi identificado o impacto dos demais procedimentos sobre esse desfecho, desta forma será realizada a análise do impacto do RFA no TSH ao longo do tempo de follow-up.^(47, 49, 50, 65, 77, 81) Os períodos de follow-up foram de 6, 12 e 24 meses.

O período de follow-up após o 6º mês de RFA composto por 2 estudos totalizando 45 pacientes, no qual foi identificado um aumento de 3,2% no TSH quando comparado ao Baseline.^(47, 50) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que esse aumento é significativo e que os estudos apresentaram baixa heterogeneidade conforme demonstra a Figura 22.

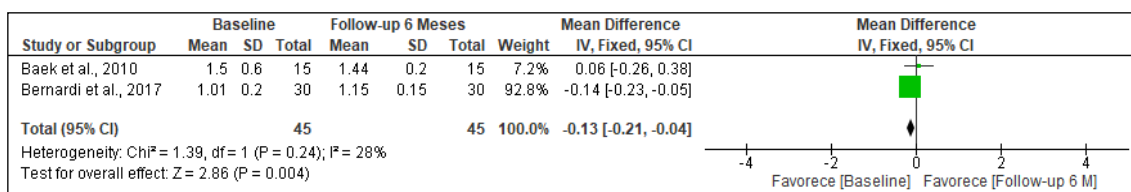


Figura 22. Forest plot de comparação: TSH – Baseline versus 6 meses de follow-up após RFA.

O período de follow-up após o 12º mês de RFA composto por 3 estudos totalizando 126 pacientes, no qual foi identificado um aumento de 15,2% no TSH quando comparado ao Baseline.^(49, 50, 81) Ao ser realizado a meta-análise destes estudos foi possível verificar que esse aumento é significativo e que os estudos apresentaram elevada heterogeneidade conforme demonstra a Figura 23.

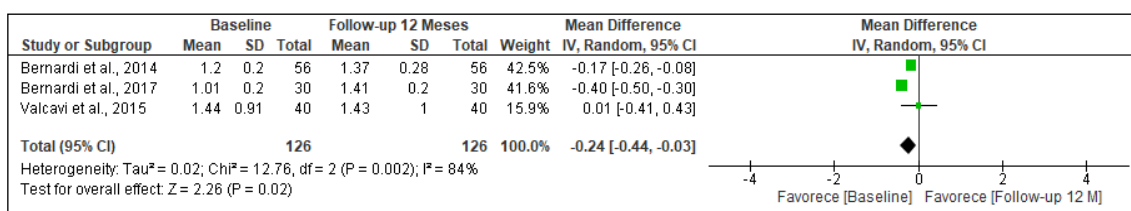


Figura 23. Forest plot de comparação: TSH – Baseline versus 12 meses de follow-up após RFA.

Síntese das evidências da RFA frente às demais alternativas de tratamento para a redução do volume dos nódulos, redução dos sintomas clínicos e redução dos sintomas cosméticos.

Com base nos estudos contidos neste dossiê ficou observado que a RFA leva a redução dos nódulos benignos de tireoide ao longo do tempo. Após o primeiro mês de tratamento é observado uma redução significativa de aproximadamente 45 % do volume inicial do nódulo, de 57,9 %, 64,8 %, 72,6 % e de 77,9% aos 3, 6, 12 e 24 meses respectivamente. Esses dados demonstram que uma única sessão de RFA é capaz de reduzir o volume do nódulo ao longo do tempo.

As complicações - disfonia, queimadura de pele, infecção, hematoma ou lesão esofágica - após realização do procedimento foram predominantes nos pacientes submetidos a cirurgia. Nestes pacientes, submetidos ao procedimento cirúrgico, a chance de ocorrência de complicações é de 40 vezes superior quando comparado ao RFA.

O uso da RFA levou a uma redução significativa dos sintomas clínicos dos pacientes em ao menos 75% após o 6º mês de acompanhamento. Assim como o RFA levou a uma redução significativa das queixas cosméticas ao longo do tempo, apresentando dados similares ou superiores aos demais comparadores.

Este dossiê evidenciou que o RFA é um tratamento efetivo – no que tange a redução do volume do nódulo, redução dos sintomas clínicos e cosméticos, e normalização do TSH – e possui com baixa ocorrência de complicações. Os desfechos observados continuaram a melhorar sua efetividade ao longo do tempo, e em nenhum

destes a RFA demonstrou inferioridade significativa aos demais tratamentos utilizados como comparadores.

5 DOMÍNIO OPERACIONAL

Os itens preconizados em manuais compreendem padrões de segurança para os procedimentos, desde respeitadas as normas de segurança legais, dos fabricante e uso por profissionais capacitados

Esse domínio consiste em analisar as variáveis externas e internas que podem influenciar a performance durante uso dos sistemas de ablação. Para contemplar as diversas variáveis de análise, esse domínio foi subdividido em diversos itens, de modo a facilitar a compreensão.

5.1. Fatores Humanos e Ergonomia

Como já foi abordado no domínio técnico deste dossiê, é recomendado que os sistemas de ablação sejam instalados em carrinhos próprios ou superfícies planas e lisas, de maneira que garanta estabilização do gerador central e das conexões de entrada e saída (gases, sistema de resfriamento) durante os procedimentos, minimizando riscos de desconexão e ausência de suprimento de energia/fluidos.

Não há informação expressa relacionada às categorias profissionais elegíveis para uso correto destes dispositivos, porém deve-se assumir que apenas Médicos cirurgiões das especialidades indicadas, especialistas em radiologia intervencionista e/ou cirurgia endovascular é que estão aptos para operar estes sistemas.

5.1.1. Segurança no trabalho

Não há relato nos manuais quanto à necessidade de equipamento de proteção individual específicos para uso destes sistemas. No entanto, por se tratar de procedimentos comumente realizado em centro cirúrgico, deve-se considerar os mesmos equipamentos de proteção individual necessários para este tipo de prática ou conforme protocolos assistenciais de cada instituição.

5.1.2. Usabilidade

Estes sistemas apresentam interface de fácil operação, baseados em comandos visuais e intuitivos, com uma sequência de simples execução e rápida visualização, de forma a demandar apenas que o profissional intervencionista e a equipe assistente tenham boas interatividades com o sistema, sem que o mesmo represente uma barreira para o bom andamento da intervenção.

5.2. Treinamento

Conforme citado no item 5.1, os profissionais com qualificação profissional adequada para aplicação das técnicas serão submetidos a treinamentos específicos, fornecidos pelos fabricantes, para uso dos sistemas.

5.2.1. Curva de Aprendizagem

Os materiais fornecidos pelos fabricantes não apresentam uma relação explícita sobre a influência da curva de aprendizagem dos operadores no desempenho dos equipamentos de ablação para fornecer melhores resultados clínicos.

5.3. Infraestrutura: instalações e espaço físico

Os pisos devem ser de madeira, concreto ou azulejo de cerâmica. Se os pisos forem revestidos com material sintético, a umidade relativa deve ser de pelo menos 30%.

A qualidade de alimentação da rede elétrica deve ser a de um ambiente comercial ou hospitalar típico. Se o usuário precisar de operação contínua durante as interrupções da rede elétrica, recomenda-se que o gerador seja alimentado por uma fonte de alimentação ininterrupta ou bateria.

Os campos magnéticos de frequência de potência devem situar-se em níveis característicos da localização típica em ambiente comercial ou hospitalar típico.

Equipamentos portáteis e móveis de comunicação por RF não devem ser utilizados mais próximos, de qualquer parte do gerador, do que a distância de separação recomendada calculada a partir da equação aplicável à frequência do transmissor.

Não usar o gerador do sistema de ablação de RF em ambientes potencialmente inflamáveis ou explosivos.

Os componentes de uso único devem ser descartados como resíduos infecciosos. As agulhas e seringas intactas devem ser colocadas em um recipiente designado, à prova de vazamentos, resistente a perfurações, com um símbolo de risco biológico.

Todos os componentes e dispositivos elétricos e eletrônicos devem ser descartados de acordo com as leis e regulamentações locais.

5.4. Acessórios, Insumos e Armazenamento

É premissa básica para garantir funcionamento adequado que os sistemas de ablação sejam utilizados em conjunto com acessórios de cada fabricante, compatíveis com os respectivos modelos. Demais insumos essenciais para o funcionamento, como água estéril ou gases, não apresentam esta relação de dependência.

O gerador pode ser armazenado em temperatura de -30 °C a 70 °C (-22 °F a 158 °F) e umidade relativa de 10% a 90% (sem condensação). Se o sistema for armazenado em uma temperatura fora da sua faixa de normal, de 10 °C a 40 °C (50 °F a 104 °F), deve ficar na temperatura ambiente por duas horas antes do uso.

5.5. Manutenção de Equipamento Médico Assistencial

Se recomenda ao menos uma manutenção preventiva ao ano, bem como é indicado direcionar o envio de peças a uma assistência técnica em caso de falhas. Os custos com envio, mão de obra, atualização de software, calibração ou reposição de peça podem variar de acordo com o fabricante.

Os componentes reutilizáveis do sistema podem ser limpos com soluções de limpeza neutras, tais como álcool isopropílico a 70%. Deve-se tomar cuidado para manter os conectores sem umidade. Componentes reutilizáveis e acessórios devem ser armazenados em uma atmosfera limpa, seca e não corrosiva.

5.6. Fatores de Risco Relacionados ao Uso do Equipamento médico-assistencial

O tipo de operação recomendado é o uso contínuo, com intervalos intermitentes. Não há informações sobre o tempo de vida útil destes sistemas.

Quanto a fatores de risco, o tempo de exposição está intimamente relacionados aos tempos de procedimentos e frequência de utilização, não sendo possível determinar

um tempo seguro de exposição. Dentre os fatores de risco inerentes ao uso dos sistemas de ablação, podem ocorrer:

- Energia: tensão de rede, temperatura alta/baixa, vibração e energia ultrassônica;
- Agentes químicos e biológicos: bactérias, vírus, infecção cruzada, reinfecção, exposição das vias respiratórias a resíduos ou gases;
- Por problemas de informação: instruções de uso incorretas, descrição inadequada das características de desempenho, especificação inadequada de utilização, especificações inadequadas dos acessórios a serem utilizados com o dispositivo.

5.7. Sustentabilidade

Como citado no item 5.3, os componentes de uso único devem ser descartados como resíduos infecciosos. As agulhas e seringas intactas devem ser colocadas em um recipiente designado, à prova de vazamentos, resistente a perfurações, com um símbolo de risco biológico.

Todos os componentes e dispositivos elétricos e eletrônicos devem ser descartados de acordo com as leis e regulamentações locais.

O uso do RFA é custo-efetivo com relação ao tratamento cirúrgico e apresenta uma economia aproximada de R\$ 115 milhões ao ser implementada de forma gradual ao longo de 5 anos.

6.1. Análise de custo-efetividade - Desenho

Consiste em um estudo econômico completo, realizado a partir de dados oriundos de literatura científica e de revisão sistemática realizada neste dossiê, para avaliar o custo-efetividade do RFA versus procedimento cirúrgico para o tratamento de nódulos benignos de tireoide em adultos. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o checklist CHEERS *Task Force Report*⁽⁸⁷⁾ (Quadro 5).

Quadro 5. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Título	Análise de custo-efetividade de RFA versus cirurgia para o tratamento de nódulos benignos de tireoide
Contexto e objetivos	Os nódulos benignos de tireoide são comuns na população adulta, e apresentam como queixas principais dos pacientes sintomas de pressão na região do nódulo e sintomas cosméticos. O tratamento usualmente indicado consiste na remoção cirúrgica do nódulo, no entanto está remoção pode causar complicações, tais como o hipotireoidismo. Desta forma o objetivo deste modelo é realizar a análise de custo-efetividade de RFA versus cirurgia para o tratamento de nódulos benignos de tireoide.
População-alvo	Adultos com nódulos benignos de tireoide
Localização	Brasil
Perspectiva de análise	Sistema de saúde suplementar
Comparadores	RFA x Procedimento Cirúrgico
Horizonte temporal	expectativa de vida da população
Taxa de desconto	Não aplicado
Medidas de efetividade	Complicações (hipotireoidismo)
Estimativa de custos	Custo diretos: Equipe Médica, Equipe de Enfermagem, Diária Hospitalar, Tratamento, Exames laboratoriais, Medicamentos, Instrumentos e materiais, complicações

	Custo indireto: dias de produtividade perdidos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de Decisão
Análise de sensibilidade	Monte Carlo
Premissas	Assume-se que as probabilidades de RFA são iguais àsquelas da cirurgia

6.1.1. População

A população deste modelo econômico será baseada na revisão sistemática deste dossiê, ou seja, composta por adultos com nódulos benignos de tireoide, que não foram submetidos a nenhum tratamento intervencionista prévio e que são elegíveis para RFA ou procedimento cirúrgico.^(25, 45-69, 71-86) Desta forma, a idade média da população foi de aproximadamente 50 anos, predominantemente do sexo feminino (73,8 %).

6.1.2. Intervenção e comparadores

Os tratamentos avaliados serão o uso do RFA e procedimento cirúrgico para os nódulos benignos de tireoide. A descrição detalhada destes tratamentos consta na descrição clínica e domínio clínico deste dossiê.

6.1.3. Desfechos - medidas de efetividade

Serão escolhidos como desfechos finais a ocorrência de complicações graves após o tratamento, com intervenção ou comparador. Neste dossiê a complicação a ser avaliada será a ocorrência de hipotireoidismo.

A escolha deste desfecho se justifica devido a serem procedimento diferentes que buscam resultado semelhantes, no caso dos nódulos benignos de tireoide a redução dos sintomas compressivos, cosméticos e normalização do TSH. O procedimento cirúrgico realiza a retirada do nódulo e parte do tecido subjacente, enquanto a RFA leva a uma redução do volume do nódulo, não sendo possível utilizar o volume do nódulo como desfecho final. Desta forma o esperado com a realização de ambos procedimentos é a redução dos sintomas apresentados e o não desenvolvimento de nova patologia.

6.1.4. Modelo escolhido

A árvore de decisão foi adotada como modelo de análise dos dados. A escolha deste modelo se justifica devido ao cenário clínico do estudo, pois uma vez ocasionada

a retirada e/ou lesão do tecido da tireoide e a ocorrência de hipotireoidismo o paciente não irá retornar a sua condição previa de ausência desta patologia. Ademais, o modelo de arvore de decisão foi utilizado em outro estudo econômico com enfoque em nódulos benignos de tireoide.

O modelo final da árvore de decisão está apresentado na figura 25.

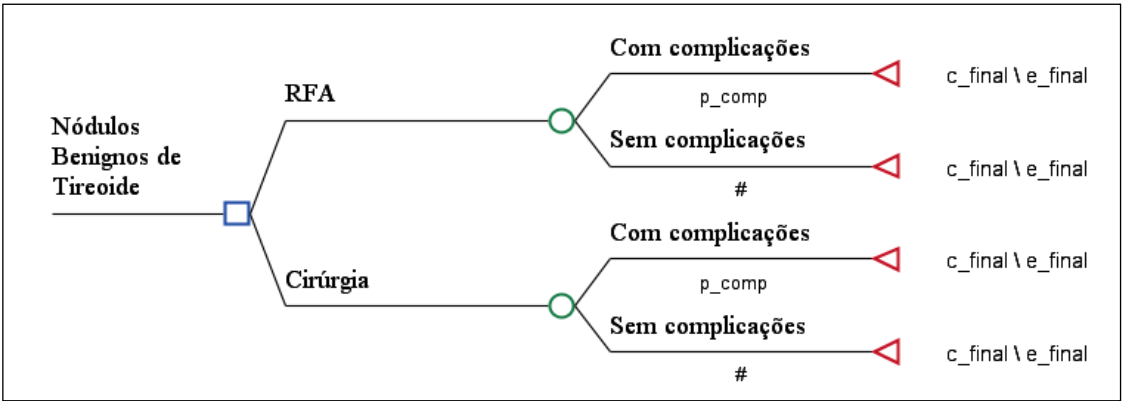


Figura 24. Modelo conceitual.

6.1.5. Horizonte temporal

Será considerado como horizonte temporal o *lifetime* médio da população Brasileira, ou seja, 75 anos, visto que a idade média inicial da população do estudo foi de 50 anos. Logo, serão avaliados os 25 anos posteriores a realização dos procedimentos.

6.1.6. Efeitos

Será utilizada como probabilidade de transição a ocorrência do hipotireoidismo para o grupo RFA e submetido a tratamento cirúrgico.

Tabela 6. Probabilidades de transição.

Evento	Probabilidade (min – max)	Fonte
Hipotireodismo – Grupo RFA	0,02 (0,01 – 0,05)	Estudos contidos no domínio clínico deste dossiê
Hipotireodismo – Grupo Cirurgia	0,22 (0,19 – 0,27)	Verloop et al, 2012 ⁽⁸⁸⁾

6.1.7. Perspectiva

Sistema de Saúde Suplementar (Operadoras de Saúde)

▪ Custos

Os custos foram classificados em diretos e indiretos, todos os valores demonstrados neste dossiê estão em real.

Os custos diretos – custo de internação, procedimento, honorários da equipe assistente, exames de imagem e laboratoriais, medicamentos e materiais – foram acessados em um estudo realizado na China e todos os valores foram atualizados para o Brasil e apresentados na forma de Real. Para este ajuste de custos e preço ano foi utilizada uma ferramenta gratuita baseada na web desenvolvida por Campbell e *Cochrane Economics Methods Group* (CCEMG) e os *Evidence for Policy and Practice Information and Co-ordinating Centre* (EPPI-Center).⁽⁸⁹⁾

Para o custo da complicação foi utilizado uma dose diária de 100 mcg de levotiroxina e multiplicado por 365 para verificar o custo anual do tratamento para hipotireoidismo. Os dados do preço do medicamento foram baseado no Banco de Preços em Saúde do Brasil.^(90, 91) Para o custo da equipe de enfermagem, diária hospitalar e perda de produtividade foi considerado um período de 3 dias de internação hospitalar para o grupo RFA e 6 dias de internação para o Grupo que realizou procedimento cirúrgico.⁽⁸³⁾

O custo indireto de produtividade do paciente foi calculado com Base no Produto Interno Bruto Per capita do Brasil (R\$ 30.400,00) dividido pela quantidade de dias no ano (365 dias) e multiplicado pelo peso produtivo para a idade de 50 anos - onde o peso produtivo está de acordo com o valor ponderado internacionalmente e que as idades podem ser divididas em quatro grupos: 0-14, 15-44, 45-59, > 60 anos e os valores ponderados foram: 0, 0,75, 0,80, e 0,10, respectivamente.⁽⁸³⁾

Tabela 7. Custos.

Componente	Custos RFA	Custos Cirurgia	Fonte
Custos Diretos			
Equipe de Enfermagem	2.329,92	14.826,24	COFEN, SD ⁽⁹²⁾
Diárias hospitalar	645,00	1.290,00	BRASIL, 2016 ⁽⁹³⁾
Visita			
Radiológica	91,65	-	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾

Cirúrgica	-	91,65	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Procedimentos Médico			
Ablação	1.283,86	-	YUE et al, 2016 ⁽⁸³⁾
Biópsia da tireoide	148,20	-	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Anestesia de infiltração local	148,20	-	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Cirurgia	-	1.567,31	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Anestesia Geral	-	472,04	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Anestesia bloqueio de nervo	-	148,20	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Exames e testes laboratoriais			
Electronic laryngoscope	595,38	595,38	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Ultrassom guia do procedimento	381,68	381,68	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
ECG	70,37	70,37	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Raio-x do tórax	63,56	63,56	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Exame patológico	-	168,69	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Ultrassom aprimorado de constate	537,71	-	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Testes de função tireoidiana	118,56	118,56	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Cálcio	7,51	7,51	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Teste da função de coagulação (APTT, TT, D-Dimer, PT, fibrinogênio plasmático)	48,11	48,11	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Hemograma completo	16,86	16,86	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Exame da função renal e hepática	-	13,96	CBHPM, 2016 ⁽⁹⁴⁾
Medicamentos			
Cloridrato de lidocaína (5 ml)	0,23	-	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Propofol (500 mg)	-	138,31	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Cloridrato de ropivacaína (100 mg)	-	18,62	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Sevoflurano (1 ml)	-	4,69	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Cloridrato de Dexmedetomidina (200 µg)	-	108,54	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Hemocoagulase (1ku)	-	24,22	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Besilato de cisatracúrio (10 mg)	-	58,94	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Remifentanil (1 mg)	-	60,69	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Levotiroxina (50 ng)	-	0,18	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Cloridrato de Peneicilidina (1 mg)	-	31,22	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Instrumentos e Materiais			
Probe ablação	10.000,00		Média fornecedores
Kit para Mapeamento de Nervos (monitorização) bipolar	-	9.000,00	Média fornecedores
Hemostático	-	3.000,00	Média fornecedores
Pinça ou tesoura bipolar	-	3.000,00	
Bisturi ultrassônico	-	817,00	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Eletrotomo de alta frequência	-	87,54	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Estimulador de nervos periféricos	-	140,06	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Fio de aço	-	122,55	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Equipamento pressão negativa	-	162,23	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Adesivo médico (1,5 ml)	-	326,80	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
SURG TAKE (250 ml)	-	285,95	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Instrumento de intubação traqueal descartável	-	40,85	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
Custo indireto			
Perda de produtividade	199,94	399,88	Valente et al, 2009 ⁽⁹⁰⁾
Custo Complicação			

Levotiroxina 100 mcg dia - 20 anos	2.993,00	2.993,00	Brasil, S/D ⁽⁹¹⁾
------------------------------------	----------	----------	-----------------------------

A frequência do uso dos materiais foi baseada no estudo de YUE e colaboradores.⁽⁸³⁾

6.1.8. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística Monte Carlo foi utilizada para avaliar a incerteza no modelo e a robustez de nossos resultados. Nós executamos nosso modelo 100.000 vezes para estimar os custos médios e eficácia, e ajustamos as distribuições através de um método informal para produzir distribuições iguais para uma análise Bayesiana formal com antecedentes não informativos.⁽⁹⁵⁾

Para a análise todas as variáveis foram consideradas com distribuição triangular. As variáveis econômicas foram ajustadas com porcentual de 30% para os limites inferiores e superiores de custo.

Além disso, também foi realizada análise de sensibilidade univariada modificando preço do radioprobe para R\$ 16.000,00.

6.1.9. Suposições do modelo

- Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes.
- Os pacientes não foram submetidos a procedimentos invasivos anteriormente.
- Os pacientes que forem submetidos a RFA ou cirurgia não irão realizar outro procedimento posteriormente.
- As probabilidades de RFA são iguais àquelas da cirurgia

6.2. Análise de custo-efetividade – Resultados

6.2.1. Resultados determinísticos do caso-base

A análise determinística para o lifetime após o tratamento demonstrou que o tratamento baseado no RFA (não dominado) é superior ao tratamento cirúrgico (absolutamente dominado). O procedimento cirúrgico demonstrou um custo adicional de R\$ 20.902,10, efetividade 20% inferior e ultrapassou em R\$ 35.902,41 o limiar de disposição a pagar. O tratamento realizado pelo RFA apresentou uma razão custo-efetividade de R\$ 19.286,03, inferior ao apresentado pelo tratamento cirúrgico (R\$ 51.028,73).

Uma forma pragmática de se interpretar esses resultados é a de que pacientes submetidos à RFA possuem menor risco de desenvolver hipotireoidismo comparado ao

tratamento cirúrgico, além de promover, em média, economia de R\$ 20.902,10 para cada paciente exposto à tecnologia.

Supôs-se nesse estudo, uma disposição a pagar de até R\$ 5.000 para cada caso de hipotireoidismo evitado. Ressalta-se que esse valor é ainda inferior ao atualmente praticado na linha de cuidado estudada. Afinal, o tratamento vigente para esses pacientes consiste em tratamento cirúrgico (Tabela 8).

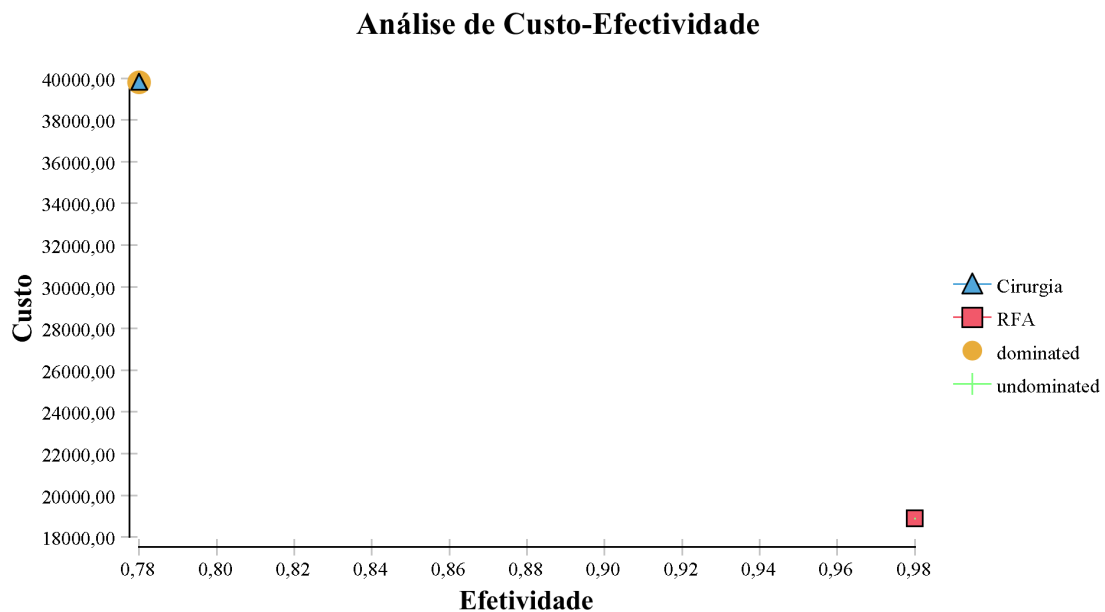


Figura 25. Desfecho 1 ao longo do tempo.

Tabela 8. Resultados da análise de custo-efetividade (caso-base).

Tratamento	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade Incremental	Custo-efetividade Incremental	NMB	Custo-efetividade	Conclusão
RFA	18.900,31		0,98			- 14.000,31	19.286,03	Não dominado
Cirurgia	39.802,41	20.902,10	0,78	- 0,20	dominado	- 35.902,41	51.028,73	Absolutamente dominado

NMB – benefício financeiro (considerando o limiar de disposição a pagar de R\$ 5.000).

6.2.2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada

A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 100.000 alterações das variáveis e considerando todos os limiares de disposição a pagar o tratamento realizado pelo RFA deve ser considerado como primeira alternativa frente ao tratamento cirúrgico para nódulos benignos de tireoide.

Em todas as iterações o RFA foi o tratamento mais custo-efetivo, conforme demonstra a figura 26, e a dispersão das iterações entre custo e efetividade está demonstrado na figura 27.

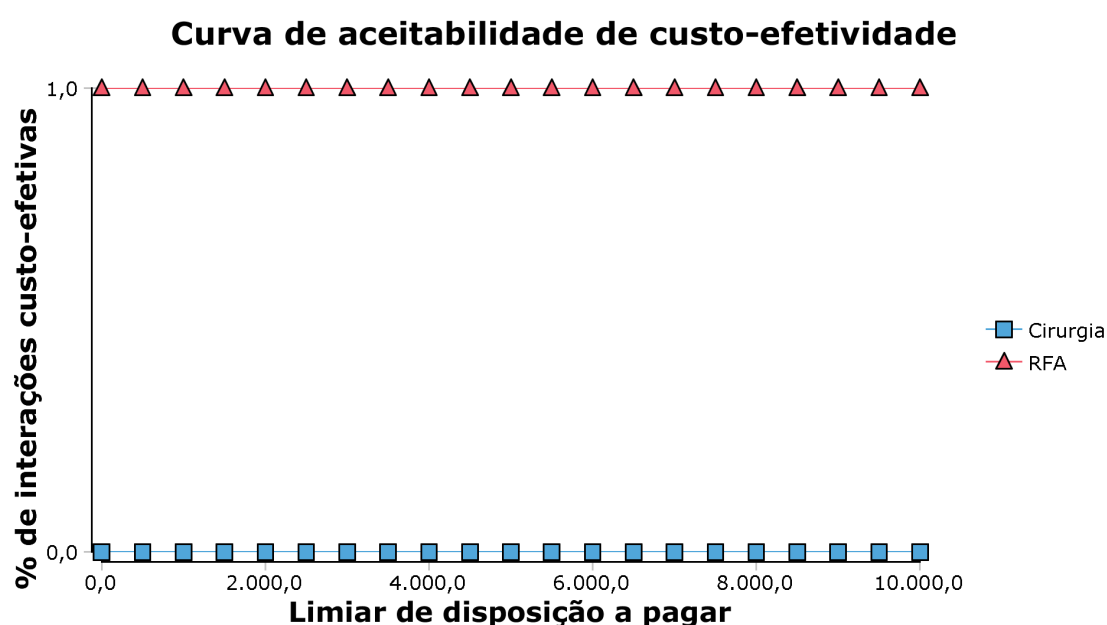


Figura 26. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) para desfecho 1.

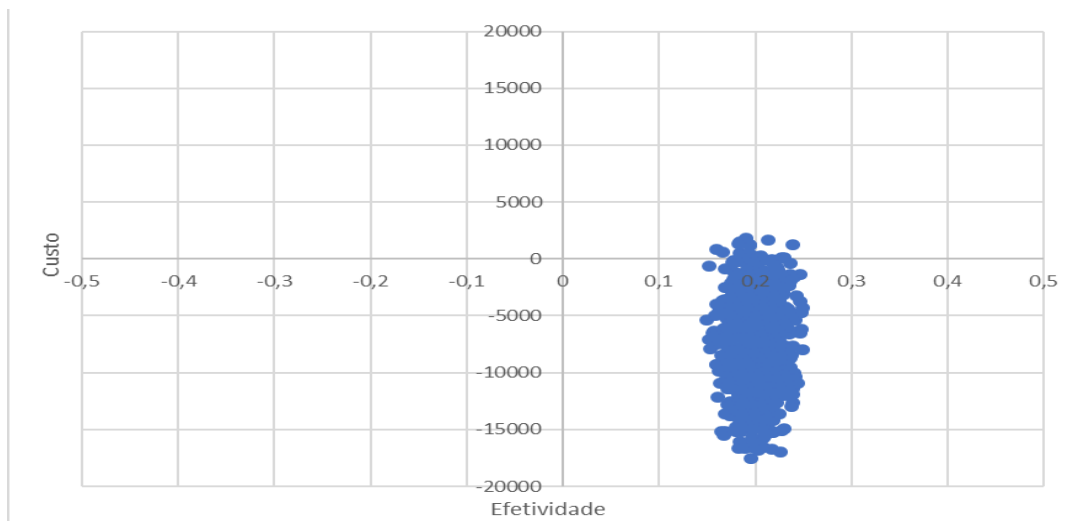


Figura 27. Gráfico de dispersão para desfecho 1.

6.3. Conclusões sobre análise de custo-efetividade

Foi verificado que a RFA deve ser a primeira opção de tratamento para pessoas com nódulos benignos de tireoide, visto que é o tratamento mais efetivo, com menor custo, melhor custo-efetivo e apresenta valor inferior ao limiar de disposição a pagar sugerido. Conclusões são corroboradas por análises de sensibilidade/ incerteza probabilística e univariada, em que o preço de radioprobe foi simulado como R\$ 16.000,00.

6.4. Análise de impacto orçamentário - Desenho

A análise de impacto orçamentário foi realizada com base na incorporação da RFA para pacientes com nódulos benignos de tireoide pelo Sistema de Saúde Suplementar. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR.⁽⁹⁶⁾ Além disso, a estrutura do modelo é representada esquematicamente na Figura 29.

Figura 28. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário.

6.4.1. População

A população foi estimada com base em dados secundários. Partindo do pressuposto que 5% dos pacientes com nódulos benignos de tireoide evoluem para câncer de tireoide,^(6, 12, 26) foi realizada uma estimativa para a população Brasileira por meio da expectativa de pessoas com câncer de tireoide para o ano de 2018 no Brasil,⁽⁹⁷⁾ após foi realizado a estimativa de quantas pessoas possuem nódulos benignos de tireoide. Desta forma foi realizada uma regressão linear (*Ordinary least squares*) para a determinação da população para os anos de 2019 a 2023. A população final

compreendeu 25% (população com acesso ao SSS) do total da população com nódulos benignos de tireoide com sintomas clínicos (NTSC).⁽⁹⁸⁾

Tabela 9. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.

População	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Brasil	209.186.802	210.659.013	212.077.375	209.186.803	213.495.737	214.914.099
Câncer de tireoide	9.610	9.678	9.743	9.610	9.808	9.873
Nódulos benignos	182.590	183.875	185.113	182.590	186.351	187.589
NTSC	31.040	31.259	31.469	31.040	31.680	31.890
NTSC- SSS	7.760	7.815	7.867	7.760	7.920	7.973

NTSC – Nódulos benignos de tireoide com sintomas clínicos; SSS – Sistema de Saúde Suplementar.

6.4.2. Dinâmica de mercado – Market share

O market share entre RFA e cirurgia foi estimado a partir da expectativa de difusão da tecnologia. Por serem parâmetros com elevado impacto no resultado e por possuírem muita incerteza, esses parâmetros são explorados em análise de cenário. As proporções utilizadas no caso base são apresentadas a seguir:

Tabela 10. Dinâmica de mercado proposta.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Difusão conservadora					
Cenário Atual					
RFA	0%	0%	0%	0%	0%
Cirurgia	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto					
RFA	5%	10%	15%	20%	25%
Cirurgia	95%	90%	85%	80%	75%
Difusão otimista					
Cenário Atual					
RFA	0%	0%	0%	0%	0%
Cirurgia	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto					
RFA	10%	20%	30%	40%	50%
Cirurgia	90%	80%	70%	60%	50%

Tabela 11. Estimativa da população usuária considerando os cenários.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Difusão conservadora					
Cenário Atual					
RFA	0	0	0	0	0
Cirurgia	7.760	7.815	7.867	7.760	7.920
Cenário Proposto					
RFA	391	787	1.164	1.584	1.993
Cirurgia	7.424	7.081	6.596	6.336	5.979
Difusão otimista					
Cenário Atual					

RFA	0	0	0	0	0
Cirurgia	7.760	7.815	7.867	7.760	7.920
Cenário Proposto					
RFA	781	1.573	2.328	3.168	3.986
Cirurgia	7.033	6.294	5.432	4.752	3.986

6.4.3. Horizonte temporal

O horizonte temporal do case base foi de 5 anos. O modelo pode ser ajustado para realizar a análise com horizonte temporal em diferentes períodos.

6.4.4. Perspectiva

A perspectiva dessa análise de impacto orçamentário foi do Sistema de Saúde Suplementar.

▪ Custos

Os custos considerados na análise de impacto orçamentário foram os mesmos da análise de custo-efetividade.

6.4.5. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi a mesma do modelo de custo-efetividade.

6.4.6. Suposições do modelo

As suposições foram as mesmas da análise de custo-efetividade.

6.5. Análise de impacto orçamentário - Resultados

6.5.1. Resultados determinísticos do caso-base

A análise determinística para o período escolhido demonstrou que após a inclusão do RFA no cenário proposto – considerando a difusão conservadora - foi verificada uma economia de R\$ 115.241.616,57 no custo de aquisição e oportunidade, assim como foi verificado uma economia de R\$ 238.998.947,09 no período de 5 anos na difusão otimista.

Tabela 12. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base).

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Difusão Conservadora (Custo aquisição + oportunidade)					

Cenário atual	308.866.701,60	311.055.834,15	313.125.559,47	308.866.701,60	315.235.087,20
Cenário proposto	302.883.113,05	296.715.409,18	284.536.657,20	282.126.160,80	275.646.927,22
Impacto orçamentário	-5.983.588,55	-14.340.424,97	-28.588.902,27	-26.740.540,80	-39.588.159,98
Difusão Otimista (Custo aquisição + oportunidade)					
Cenário atual	308.866.701,60	311.055.834,15	313.125.559,47	308.866.701,60	315.235.087,20
Cenário proposto	294.691.491,64	280.246.556,17	260.206.612,80	249.017.234,40	233.989.041,92
Impacto orçamentário	-14.175.209,96	-30.809.277,98	-52.918.946,67	-59.849.467,20	-81.246.045,28

6.5.2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada

A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 100.000 alterações das variáveis e considerando todos os limiares de disposição a pagar o tratamento realizado pelo RFA deve ser considerado como primeira alternativa frente ao tratamento cirúrgico para nódulos benignos de tireoide, assim como se demonstrou a redução média de R\$ 115 milhões em 5 anos conforme demonstra a tabela 12.

Tabela 13. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base).

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Custos de aquisição + oportunidade (valor médio)					
Cenário atual	308.585.712,00	310.772.853,00	312.840.695,40	308.585.712,00	314.948.304,00
Cenário proposto	302.612.342,83	296.455.086,91	284.292.019,32	281.888.845,92	275.420.502,49
Impacto orçamentário	-5.973.369,17	-14.317.766,09	-28.548.676,08	-26.696.866,08	-39.527.801,51
Custos de aquisição + oportunidade (valor mínimo)					
Cenário atual	217.614.688,80	219.157.060,95	220.615.303,71	217.614.688,80	222.101.589,60
Cenário proposto	213.424.367,53	209.104.651,90	200.548.563,12	198.877.583,52	194.339.223,70
Impacto orçamentário	-4.190.321,27	-10.052.409,05	-20.066.740,59	-18.737.105,28	-27.762.365,90
Custos de aquisição + oportunidade (valor máximo)					
Cenário atual	400.286.640,80	403.123.723,95	405.806.057,11	400.286.640,80	408.539.973,60
Cenário proposto	392.516.480,45	384.507.510,94	368.709.066,80	365.568.429,60	357.155.206,26
Impacto orçamentário	-7.770.160,35	-18.616.213,01	-37.096.990,31	-34.718.211,20	-51.384.767,34

A tabela 12 demonstra a avaliação do impacto orçamentário com o valor de menor e maior custo, em ambos os cenários o cenário proposto representa uma economia mínima de R\$ 80 milhões e máxima de R\$ 149 milhões, ao longo dos 5 anos.

6.6. Conclusões sobre análise de impacto orçamentário

Foi verificado que no cenário proposto, com a implementação da RFA de forma progressiva para o tratamento para pessoas com nódulos benignos de tireoide, os

resultados apontam uma economia estimada em aproximadamente R\$ 115 milhões, quando comparada ao cenário atual.

Atualmente não há significativa produção de dispositivos de ablação nacionais. No entanto, diversas linhas de pesquisa apontam para o potencial de desenvolvimento tecnológico nesta área.

A maior parte dos sistemas de ablação e acessórios que são utilizados para a finalidade clínica deste dossiê são provenientes de fabricantes estrangeiros, não sendo encontrados registros de produtos fabricados no Brasil. Há registro na ANVISA de sistema de ablação e eletrodos de fabricante nacional, cujas indicações clínicas não contemplam os objetivos aqui pretendidos.^(99, 100)

Mesmo não havendo dados robustos sobre volume produzido e capacidade industrial instalada, é possível notar movimentos em direção ao desenvolvimento das técnicas de ablação, disseminação de uso e aperfeiçoamento dos sistemas e acessórios.

Uma das iniciativas é o projeto Sofia, que consiste em produzir um equipamento de ablação para tratar pacientes com câncer hepático, desenvolvido pela Laboratório de Engenharia Biomédica da Universidade de Brasília, inclusive sendo premiado na 16ª edição do Prêmio de Incentivo em Ciência, Tecnologia e Inovação para o SUS, em 2017.^(101, 102) Além da primeira colocação, uma quantia de R\$ 50 mil foi conquistada pelo reconhecimento da iniciativa e sua importância. Um dos desdobramentos deste projeto, por exemplo, é uma dissertação de mestrado da mesma universidade, que buscou desenvolver um tipo de eletrodo para o Sofia.⁽¹⁰³⁾

Ainda em nível de pesquisa, são encontradas muitas linhas voltadas para as técnicas ablativas em cardiologia. Além desta área, há outros dois exemplos vindos da Universidade de São Paulo (USP): uma tese de doutorado sobre uso da ablação por RFA do parênquima renal e uma linha de pesquisa sobre tratamento de nódulos tireoidianos benignos com ablação percutânea.^(104, 105)

Os estudos primários considerados para análise apresentaram boa qualidade metodológica e dados consistentes sobre eficácia clínica da RFA. Os dados de custos se basearam no contexto nacional e a seleção de ferramentas metodológicas buscou reduzir as incertezas do modelo econômico, resultando em dados confiáveis acerca da relação de custo-efetividade favorável à RFA. Estes achados, somados às iniciativas de desenvolvimento e inovação desta tecnologia, a colocam com potencial para difusão no mercado.

Os nódulos benignos de tireoide apresentam uma alta incidência e prevalência na população brasileira. Estima-se que cerca de 60% desta população irá desenvolver ao menor 1 nódulo benigno ao longo da vida, desta forma o diagnóstico e tratamento precoce devem ser incentivados. Neste contexto, a RFA surge como uma alternativa viável e custo-efetividade quando comparada ao tratamento cirúrgico convencional para o tratamento destes nódulos.

A RFA não possui contraindicação do tamanho do nódulo para início do tratamento, ao passo que nódulos com baixo volume dificilmente são tratados cirurgicamente. Proximamente 5 % das pessoas com nódulos benignos de tireoide irão desenvolver câncer, caso não seja realizado tratamento em tempo adequado. Neste contexto o uso da RFA surge como possibilidade de tratamento dos nódulos com baixo volume, evitando assim a sua progressão e possível ocorrência de cânceres.

Este dossiê possui algumas limitações. A primeira consiste por se tratar de um estudo de modelagem econômica e pode apresentar algumas diferenças caso fosse realizada uma avaliação com dados reais. A segunda consiste nos valores econômicos serem oriundos de outro contexto. No entanto, essas limitações não invalidam os dados projetados e avaliados neste dossiê. Assim como, deve ser ressaltado que o potencial de economia para o sistema de saúde suplementar pode ser ainda maior, visto que a avaliação econômica deste dossiê foi conservadora, pelo fato de ter considerado apenas uma complicação (hipotireoidismo).

Portanto, este dossiê recomenda o uso do RFA para o tratamento de nódulos benignos de tireoide, devido a sua efetividade na redução do volume do nódulo ao longo do tempo, redução de queixas clínicas e cosméticas, assim como por ser um tratamento

custo-efetivo e possuir potencial de economia para o sistema de saúde suplementar de cerca de R\$ 586 mil a cada 1% tratados com RFA em detrimento da realização de tratamento cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. Hall JE. Guyton E Hall Tratado De Fisiologia Médica: Elsevier Brasil; 2017.
2. Netter FH. Netter-Atlas de anatomia humana: Elsevier Brasil; 2008.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book: elsevier health sciences; 2014.
4. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Annals of internal medicine*. 2000 Nov 7;133(9):696-700. PubMed PMID: 11074902. Epub 2000/11/14. eng.
5. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1998 Nov;8(11):989-95. PubMed PMID: 9848711. Epub 1998/12/16. eng.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016 Jan;26(1):1-133. PubMed PMID: 26462967. Pubmed Central PMCID: PMC4739132. Epub 2015/10/16. eng.
7. Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014 Jun 18(6):CD004098. PubMed PMID: 24941398. Epub 2014/06/19. eng.
8. Chen F, Tian G, Kong D, Zhong L, Jiang T. Radiofrequency ablation for treatment of benign thyroid nodules: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of outcomes. *Medicine*. 2016 Aug;95(34):e4659. PubMed PMID: 27559968. Pubmed Central PMCID: PMC5400335. Epub 2016/08/26. eng.
9. De Bernardi IC, Floridi C, Muollo A, Giaccherio R, Dionigi GL, Reginelli A, et al. Vascular and interventional radiology radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: literature review. *La Radiologia medica*. 2014 Jul;119(7):512-20. PubMed PMID: 24927806. Epub 2014/06/15. eng.

10. Ha EJ, Baek JH, Kim KW, Pyo J, Lee JH, Baek SH, et al. Comparative efficacy of radiofrequency and laser ablation for the treatment of benign thyroid nodules: systematic review including traditional pooling and bayesian network meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015 May;100(5):1903-11. PubMed PMID: 25695887. Epub 2015/02/20. eng.
11. Fuller CW, Nguyen SA, Lohia S, Gillespie MB. Radiofrequency ablation for treatment of benign thyroid nodules: systematic review. *The Laryngoscope*. 2014 Jan;124(1):346-53. PubMed PMID: 24122763. Epub 2013/10/15. eng.
12. Goldman L, Schafer A, editors. *Goldman-Cecil Medicina Interna* 2017: Edra.
13. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison: medicina interna, 15ª edição*. Harrison: medicina interna, 15ª edição 2002.
14. Chung SR, Suh CH, Baek JH, Park HS, Choi YJ, Lee JH. Safety of radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: a systematic review and meta-analysis. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2017 Dec;33(8):920-30. PubMed PMID: 28565997. Epub 2017/06/02. eng.
15. Dong XY, Zhong XL. Radiofrequency ablation under ultrasonic guidance for the treatment of thyroid space-occupying lesions: Recent progress in research. *Journal of Interventional Radiology (China)*. 2012;21(5):433-6.
16. Ha EJ, Baek JH, Lee JH. The efficacy and complications of radiofrequency ablation of thyroid nodules. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2011 Oct;18(5):310-4. PubMed PMID: 21841482. Epub 2011/08/16. eng.
17. Papini E, Gugliemi R, Pacella CM. Laser, radiofrequency, and ethanol ablation for the management of thyroid nodules. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2016 Oct;23(5):400-6. PubMed PMID: 27504993. Epub 2016/08/10. eng.
18. Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Efficacy and Safety of Radiofrequency and Ethanol Ablation for Treating Locally Recurrent Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016 Mar;26(3):420-8. PubMed PMID: 26782174. Epub 2016/01/20. eng.

19. Zhang Y, Zhang MW, Fan XX. Ultrasound-guided radiofrequency ablation for the treatment of benign thyroid nodules: Preliminary results in 27 cases. *Journal of Interventional Radiology (China)*. 2016;25(2):136-40.
20. Zhao Q, Tian G, Kong D, Jiang T. Meta-analysis of radiofrequency ablation for treating the local recurrence of thyroid cancers. *Journal of endocrinological investigation*. 2016 Aug;39(8):909-16. PubMed PMID: 26980591. Epub 2016/03/17. eng.
21. Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedus L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998 Mar;83(3):830-5. PubMed PMID: 9506736. Epub 1998/03/20. eng.
22. Bennedbaek FN, Hegedus L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1999 Mar;9(3):225-33. PubMed PMID: 10211597. Epub 1999/04/22. eng.
23. Bennedbaek FN, Hegedus L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003 Dec;88(12):5773-7. PubMed PMID: 14671167. Epub 2003/12/13. eng.
24. Chu CH, Chuang MJ, Wang MC, Lam HC, Lu CC, Lee JK. Sclerotherapy of thyroid cystic nodules. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2003 Sep;102(9):625-30. PubMed PMID: 14625607. Epub 2003/11/20. eng.
25. Sung JY, Baek JH, Kim KS, Lee D, Yoo H, Kim JK, et al. Single-session treatment of benign cystic thyroid nodules with ethanol versus radiofrequency ablation: a prospective randomized study. *Radiology*. 2013 Oct;269(1):293-300. PubMed PMID: 23616630. Epub 2013/04/26. eng.
26. Devaiah AK. *Thyroid and Parathyroid Diseases: Medical and Surgical Management*. Wiley Online Library; 2010.
27. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Auto Suture 2018. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/?#/empresas/250040243969731/?cnpj=01645409000128>.

28. ANVISA. Registro ANVISA no 10349000494 - SISTEMA DE ABLAÇÃO POR RF COOL TIP SÉRIE E - VÁLIDO 2018 [cited 2018]. Available from: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisaId=10349000494>.
29. ANVISA. Registro ANVISA no 80410900047 - SISTEMA DE ABLAÇÃO POR RÁDIOFREQUÊNCIA - VÁLIDO 2018. Available from: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisaId=80410900047>.
30. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Surgical Line 2018. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/?#/empresas/25351481940200713/?cnpj=07330175000106>.
31. ANVISA. Registro ANVISA no 80181930032 - CRYOCARE E CRYOPROBE - VÁLIDO. 2018.
32. ANS. Relatório da Revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – 2018 para submissão à Consulta Pública 2018. Available from: http://www.ans.gov.br/images/Relatorio_CP_final_26.06.2017.pdf.
33. Davies AM, Sundaram M, James SJ. Imaging of bone tumors and tumor-like lesions: techniques and applications: Springer Science & Business Media; 2009.
34. Medical R. Manual V-1000 e M-3004. 2017.
35. Covidien. Manual do usuário do sistema de ablação de RF Cool-tip™ série E. 2013.
36. HealthTronics. CryoCare System - Operator's Manual. 2017.
37. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
38. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.
39. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
40. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos

Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.

41. Hane P. Newsbreaks: Elsevier announces Scopus service.[Web document]. Inf Today. 2004.
42. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.
43. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016 Oct 12;355:i4919. PubMed PMID: 27733354. Pubmed Central PMCID: PMC5062054 http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf and declare: grants from Cochrane, MRC, and NIHR during the conduct of the study. Dr Carpenter reports personal fees from Pfizer, grants and non-financial support from GSK and grants from Novartis, outside the submitted work. Dr Reeves is a co-convenor of the Cochrane Non-Randomised Studies Methods Group. The authors report no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work. Epub 2016/10/14. eng.
44. Hoffmann-Esser W, Siering U, Neugebauer EA, Brockhaus AC, Lampert U, Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II: Systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. *PloS one*. 2017;12(3):e0174831. PubMed PMID: 28358870. Pubmed Central PMCID: PMC5373625. Epub 2017/03/31. eng.
45. 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. PubMed PMID: 27101983. Pubmed Central PMCID: PMC4939722. Epub 2016/04/23. eng.
46. 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. PubMed PMID: 27013327. Epub 2016/03/26. eng.
47. 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 2010/04/01;194(4):1137-42.

48. 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. PubMed PMID: 26576124. Pubmed Central PMCID: PMC4644756. Epub 2015/11/18. eng.

49. 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. PubMed PMID: 25045352. Pubmed Central PMCID: PMC4090443. Epub 2014/07/22. eng.

50. 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.

51. 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: An Efficient and Safe Alternative to Surgery. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR. 2017 Oct;28(10):1400-8. PubMed PMID: 28844832. Epub 2017/08/29. eng.

52. 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. PubMed PMID: 29357717. Epub 2018/01/24. eng.

53. 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. PubMed PMID: 28226000. Epub 2017/02/23. eng.

54. 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. PubMed PMID: 25387256. Epub 2014/11/12. eng.

55. 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. PubMed PMID: 25814656. Epub 2015/03/31. eng.

56. 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. PubMed PMID: 28842651. Pubmed Central PMCID: PMC5573330. Epub 2017/08/27. eng.

57. 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. PubMed PMID: 18207307. Epub 2008/01/22. eng.

58. 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 : official journal of the American Thyroid Association. 2015 Aug;25(8):890-6. PubMed PMID: 26061686. Epub 2015/06/11. eng.

59. 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. Pubmed Central PMCID: PMC5905420. Epub 2018/03/02. eng.

60. 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. PubMed PMID: 23019349. Epub 2012/09/29. eng.

61. 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. PubMed PMID: 23013110. Epub 2012/09/28. eng.

62. 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. PubMed PMID: 29572016. Epub 2018/03/25. eng.
63. 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.
64. 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. PubMed PMID: 18286289. Epub 2008/02/21. eng.
65. 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 : JVIR. 2015 Jan;26(1):55-61. PubMed PMID: 25446422. Epub 2014/12/03. eng.
66. 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. Epub 2006/05/02. eng.
67. 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.
68. 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. PubMed PMID: 28894936. Epub 2017/09/13. eng.
69. 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. PubMed PMID: 26800232. Pubmed Central PMCID: PMC4986501. Epub 2016/01/23. eng.

70. 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. PubMed PMID: 20376445. Epub 2010/04/09. eng.
71. 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. PubMed PMID: 23096937. Epub 2012/10/26. eng.
72. 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. PubMed PMID: 29770303. Pubmed Central PMCID: PMC5938272. Epub 2018/05/18. eng.
73. 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 : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2017 Dec;33(8):911-9. PubMed PMID: 28605944. Epub 2017/06/14. eng.
74. Park HS, Baek JH, Na DG. Benign thyroid nodules treatment using percutaneous laser ablation (PLA) and radiofrequency ablation (RFA). *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2017 Dec;33(8):953-4. PubMed PMID: 28540786. Epub 2017/05/26. eng.
75. 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 : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2017 Dec;33(8):905-10. PubMed PMID: 28540795. Epub 2017/05/26. eng.
76. 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 : official journal of the American Thyroid*

Association. 2009 Mar;19(3):219-25. PubMed PMID: 19265492. Epub 2009/03/07. eng.

77. 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 : official journal of the American Thyroid Association*. 2015 Jan;25(1):112-7. PubMed PMID: 25320840. Epub 2014/10/17. eng.

78. 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.

79. 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 Jul;40(7):1447-52. PubMed PMID: 24785443. Epub 2014/05/03. eng.

80. Ugurlu MU, Uprak K, Akpinar 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. PubMed PMID: 25446486. Epub 2014/12/03. eng.

81. 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 2015/08/01;21(8):887-96.

82. 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.

83. 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. PubMed PMID: 27883069. Pubmed Central PMCID: PMC5121639. Epub 2016/11/25. eng.

84. 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. PubMed PMID: 27905049. Epub 2016/12/03. eng.

85. Jung SL, Baek JH, Lee JH, Shong YK, Sung JY, Kim KS, et al. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Benign Thyroid Nodules: A Prospective Multicenter Study. *Korean journal of radiology*. 2018 Jan-Feb;19(1):167-74. PubMed PMID: 29354014. Pubmed Central PMCID: PMC5768499. Epub 2018/01/23. eng.

86. Sung JY, Kim YS, Choi H, Lee JH, Baek JH. Optimum first-line treatment technique for benign cystic thyroid nodules: ethanol ablation or radiofrequency ablation? *AJR American journal of roentgenology*. 2011 Feb;196(2):W210-4. PubMed PMID: 21257865. Epub 2011/01/25. eng.

87. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013 Mar-Apr;16(2):231-50. PubMed PMID: 23538175. Epub 2013/03/30. eng.

88. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012 Jul;97(7):2243-55. PubMed PMID: 22511795. Epub 2012/04/19. eng.

89. Shemilt I. CCEMG-EPPI-Centre cost converter; Version 1.4. The Campbell and Cochrane Economics Methods Group (CCEMG) and the Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre (EPPI-Centre). 2014.

90. Valente O, Valente FdOF. Tratamento de hipotireoidismo baseado em evidência. *Diagn tratamento*. 2009;14(1).

91. Brasil. Banco de Preços em Saúde. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/gestao-do-sus/economia-da-saude/banco-de-precos-em-saude>.

92. Enfermagem CFd. Tabela de Honorários para Prestação de Serviços de Enfermagem.

93. Brasil. Tabela de preços de serviços hospitalares - Superior Tribunal de Justiça. 2016.

94. Brasileira AM. Classificação brasileira hierarquizada de procedimentos médicos. Associação Médica Brasileira São Paulo; 2016.
95. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.
96. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014 Jan-Feb;17(1):5-14. PubMed PMID: 24438712. Epub 2014/01/21. eng.
97. Brasil. Estimativa | 2018 Incidência de Câncer no Brasil2018.
98. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a Thyroid Nodule. Otolaryngologic clinics of North America. 2010 2010/04/01/;43(2):229-38.
99. ANVISA. Registro ANVISA no 80195520002 - ELETRODOS PARA ABLAÇÃO BRAMSYS - VÁLIDO 2018. Available from: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisaId=80195520002>.
100. Bramsys. Bramsys | Gerador RF BMS-200M. Available from: <http://www.bramsys.com.br/product/gerador-rf-bms-200m/>.
101. UnB. LAB - Laboratório de Engenharia e Inovações. Available from: <https://fga.unb.br/lei/lab>.
102. UnB. UnB Notícias - Protótipo desenvolvido na UnB ganha prêmio de inovação em saúde. Available from: <https://noticias.unb.br/publicacoes/117-pesquisa/2018-prototipo-desenvolvido-na-unb-ganha-premio-de-inovacao>.
103. MP M. Desenvolvimento de um eletrodo expansível de níquel-titânio para ablação hepática por radiofrequência 2016.
104. MVB Q. Ablação percutânea do parênquima renal por radiofrequência. Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo2011.
105. M C. Auxílio à pesquisa 12/50274-7 - Ultrassom - BV FAPESP. Available from: <http://www.bv.fapesp.br/pt/auxilios/47815/tratamento-de-nodulos-tireoideanos-benignos-com-ablacao-percutanea-a-laser-versus-acompanhamento/>.

APÊNDICES

Apêndice I – Busca de recomendações de agências de ATS.

Agência de ATS	Termos pesquisados	Documentos encontrados	Documentos selecionados
CADTH	Ablation	105	0
IQWiG	Ablation	22	0
NICE	Ablation	205	0
PBAC	Ablation	10	0
SBU	Ablation	7	0
MSAC	Ablation	12	0
SIGN	Ablation	151	0
SMC	Ablation	1	0
BUSCA MANUAL	Ablation	0	0

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **IQWiG** – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; **NICE** – The National Institute for Health and Care Excellence; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SBU** – Swedish Council on Health Technology Assessment; **SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; **SMC** – Scottish Medicine Consortium.

Apêndice II – Estratégias de buscas.

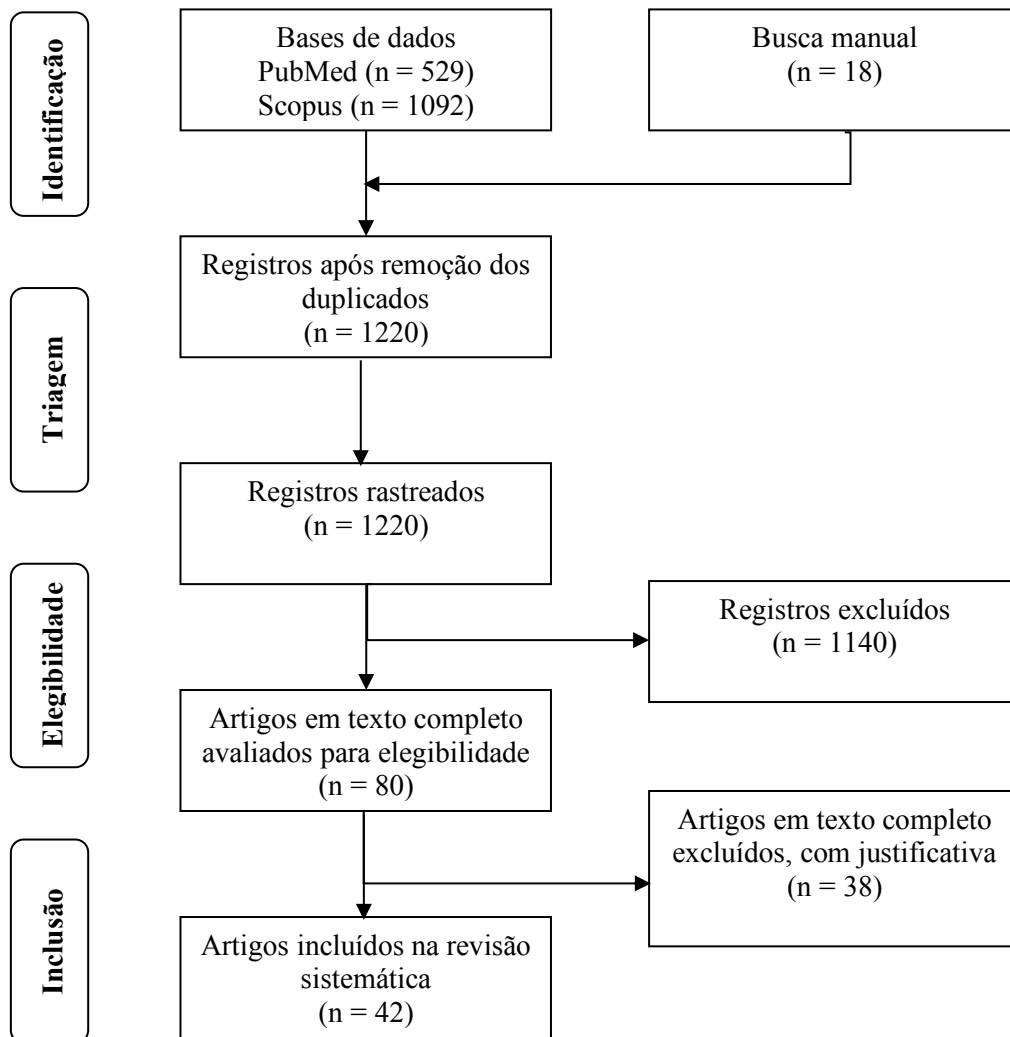
PubMed

Busca	Estratégia de busca	Registros
#1	Catheter Ablation[MeSH Terms]	28.110
#2	Catheter Ablation	33.087
#3	thermoablation	325
#4	Thermal ablation	5.582
#5	Radiofrequency	29.603
#6	Radio-frequency	8.502
#7	Pulsed Radiofrequency Treatment	689
#8	cryosurgery	12.929
#9	cryotherapy	28.559
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	94.656
#11	Thyroid Gland[MeSH Terms]	55.013
#12	Thyroid Gland	74.245
#13	Thyroid	198.227
#14	Gland, Thyroid	74.245
#15	Glands, Thyroid	77.254
#16	Thyroid Glands	77.254
#17	Thyroids	74.739
#18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	198.352
#19	#10 AND #18	529

Scopus

número	palavras	quantidade
#1	TITLE-ABS-KEY (catheter AND ablation)	40.715
#2	TITLE-ABS-KEY (thermoablation)	510
#3	TITLE-ABS-KEY (Thermal ablation)	15.995
#4	TITLE-ABS-KEY (radiofrequency)	66.689
#5	TITLE-ABS-KEY (Radio-frequency)	96.473
#6	TITLE-ABS-KEY (pulsed AND radiofrequency AND treatment)	1.075
#7	TITLE-ABS-KEY (cryosurgery)	15.597
#8	TITLE-ABS-KEY (cryotherapy)	19.122
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	213.035
#10	TITLE-ABS-KEY (thyroid AND gland)	90.906
#11	TITLE-ABS-KEY (thyroid)	225.352
#12	TITLE-ABS-KEY (Gland, Thyroid)	90.906
#13	TITLE-ABS-KEY (glands, AND thyroid)	90.906
#14	TITLE-ABS-KEY (thyroid AND glands)	90.906
#15	TITLE-ABS-KEY (thyroids)	255.352
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	255.352
#17	#9 AND #16	1.092

Apêndice III – Processo de seleção de estudos.



Apêndice IV – Registros excluídos na fase de elegibilidade.

População fora do escopo

GIOVANELLA L, PICCARDO A, PEZZOLI C, BINI F, RICCI R, RUBERTO T, ET AL. Comparison of high intensity focused ultrasound and radioiodine for treating toxic thyroid nodules. Clinical endocrinology. 2018.

HANSLER J, HARSCH IA, STROBEL D, HAHN EG, BECKER D. [treatment of a solitary adenoma of the parathyroid gland with ultrasound-guided percutaneous radio-frequency-tissue-ablation (rfta)]. Ultraschall in der medizin (stuttgart, germany : 1980). 2002;23(3):202-6.

Jang SW, Baek JH, Kim JK, Sung JY, Choi H, Lim HK, et al. How to manage the patients with unsatisfactory results after ethanol ablation for thyroid nodules: Role of radiofrequency ablation. European journal of radiology. 2012;81(5):905-10.

Jeong SY, Baek JH, Choi YJ, Chung SR, Sung TY, Kim WG, et al. Radiofrequency ablation of primary thyroid carcinoma: efficacy according to the types of thyroid carcinoma. International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group. 2018:1-6.

Kim JH, Yoo WS, Park YJ, Park DJ, Yun TJ, Choi SH, et al. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Treatment of Locally Recurrent Thyroid Cancers Smaller than 2 cm. Radiology. 2015;276(3):909-18.

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;34(7):1488-93.

Monchik JM, Donatini G, Iannuccilli J, Dupuy DE. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma. Annals of surgery. 2006;244(2):296-304.

Park KW, Shin JH, Han BK, Ko EY, Chung JH. Inoperable symptomatic recurrent thyroid cancers: preliminary result of radiofrequency ablation. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(9):2564-8.

Zhang M, Luo Y, Zhang Y, Tang J. Efficacy and safety of ultrasound-guided radiofrequency ablation for treating low-risk papillary thyroid microcarcinoma: A prospective study. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(11):1581-7.

Intervenção e/ou controle fora do escopo

Happel C, Korkusuz H, Kranert WT, Grunwald F. Combination of ultrasound guided percutaneous microwave ablation and radioiodine therapy for treatment of hyper- and hypofunctioning thyroid nodules. *Nuklearmedizin Nuclear medicine*. 2014;53(6):N48-9.

Korkusuz H, Fehre N, Sennert M, Happel C, Grunwald F. Volume reduction of benign thyroid nodules 3 months after a single treatment with high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Journal of therapeutic ultrasound*. 2015;3:4.

Lang BH, Wu ALH. The efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound ablation of benign thyroid nodules. *Ultrasonography (Seoul, Korea)*. 2018;37(2):89-97.

Lang BHH, Woo YC, Chiu KW. High-intensity focused ablation (HIFU) of single benign thyroid nodule rarely alters underlying thyroid function. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2017;33(8):875-81.

Yoon HM, Baek JH, Lee JH, Ha EJ, Kim JK, Yoon JH, et al. Combination therapy consisting of ethanol and radiofrequency ablation for predominantly cystic thyroid nodules. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2014;35(3):582-6.

Desfechos fora do escopo

Kanauchi H, Mimura Y, Kaminishi M. Percutaneous radio-frequency ablation of the thyroid guided by ultrasonography. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*.

2001;167(4):305-7.

Korkusuz Y, Mader A, Gröner D, Ahmad S, Mader OM, Grünwald F, et al. Comparison of Mono- and Bipolar Radiofrequency Ablation in Benign Thyroid Disease. World journal of surgery. 2017;41(10):2530-7.

Zhang JQ, Qiu M, Sheng JG, Lu F, Zhao LL, Zhang H, et al. Ultrasound-guided percutaneous thermal ablation for benign parathyroid nodules. Academic Journal of Second Military Medical University. 2013;34(4):362-70.

Tipo de estudo fora do escopo

Korkusuz H, Sennert M, Fehre N, Happel C, Grünwald F. Localized Thyroid Tissue Ablation by High Intensity Focused Ultrasound: Volume Reduction, Effects on Thyroid Function and Immune Response. RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren. 2015;187(11):1011-5.

Kovatcheva RD, Zaletel K. High-intensity focused ultrasound for thyroid nodule ablation: The evidence to date. Reports in Medical Imaging. 2017;10:9-16.

Lang BH, Woo YC, Chiu KW. Single-Session High-Intensity Focused Ultrasound Treatment in Large-Sized Benign Thyroid Nodules. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2017;27(5):714-21.

Lang BH, Wu ALH. High intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules - a systematic review. Journal of therapeutic ultrasound. 2017;5:11.

Lang BHH, Wong CKH, Ma EPM. Single-session high intensity focussed ablation (HIFU) versus open cervical hemithyroidectomy for benign thyroid nodule: analysis on early efficacy, safety and voice quality. International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group. 2017;33(8):868-74.

Spiezia S, Garberoglio R, Di Somma C, Deandrea M, Basso E, Limone PP, et al. Efficacy and safety of radiofrequency thermal ablation in the treatment of thyroid nodules with pressure symptoms in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(9):1478-9.

Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(6):CD004098.

Chen F, Tian G, Kong D, Zhong L, Jiang T. Radiofrequency ablation for treatment of benign thyroid nodules: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of outcomes. *Medicine*. 2016;95(34):e4659.

Chung SR, Suh CH, Baek JH, Park HS, Choi YJ, Lee JH. Safety of radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: a systematic review and meta-analysis. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2017;33(8):920-30.

De Bernardi IC, Floridi C, Muollo A, Giaccherio R, Dionigi GL, Reginelli A, et al. Vascular and interventional radiology radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: literature review. *La Radiologia medica*. 2014;119(7):512-20.

Dong XY, Zhong XL. Radiofrequency ablation under ultrasonic guidance for the treatment of thyroid space-occupying lesions: Recent progress in research. *Journal of Interventional Radiology (China)*. 2012;21(5):433-6.

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

Ha EJ, Baek JH, Kim KW, Pyo J, Lee JH, Baek SH, et al. Comparative efficacy of

radiofrequency and laser ablation for the treatment of benign thyroid nodules: systematic review including traditional pooling and bayesian network meta-analysis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(5):1903-11.

Ha EJ, Baek JH, Lee JH. The efficacy and complications of radiofrequency ablation of thyroid nodules. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2011;18(5):310-4.

Papini E, Gugliemi R, Pacella CM. Laser, radiofrequency, and ethanol ablation for the management of thyroid nodules. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2016;23(5):400-6.

Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Efficacy and Safety of Radiofrequency and Ethanol Ablation for Treating Locally Recurrent Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2016;26(3):420-8.

Zhao Q, Tian G, Kong D, Jiang T. Meta-analysis of radiofrequency ablation for treating the local recurrence of thyroid cancers. Journal of endocrinological investigation. 2016;39(8):909-16.

Não obtido

Korkusuz Y, Erbeling C, Kohlhase K, Luboldt W, Happel C, Grunwald F. Bipolar Radiofrequency Ablation of Benign Symptomatic Thyroid Nodules: Initial Experience. RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin. 2016;188(7):671-5.

Zhang Y, Zhang MW, Fan XX. Ultrasound-guided radiofrequency ablation for the treatment of benign thyroid nodules: Preliminary results in 27 cases. Journal of Interventional Radiology (China). 2016;25(2):136-40.

Idioma fora do escopo

Liu Y, Wang W, Wang Y, An L, Shi G, Feng B. [Ultrasound guided percutaneous microwave ablation in the treatment of recurrent thyroid nodules]. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery. 2015;29(7):622-4.

Hu K, Lu ZQ, Dong Y, Zhang ZH, Liu LX. Short-term safety and efficacy of radiofrequency ablation vs.microwave ablation for patients with large benign thyroid nodules. Fudan University Journal of Medical Sciences. 2017;44(4):417-21