

Neuronavegação aplicada ao tratamento cirúrgico de tumor intracraniano

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e dados econômicos.

Abril de 2019

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	4
LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	5
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	6
1.1 Tratamento.....	6
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA e tecnologias alternativas.....	7
3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	10
3.1 Questão do Estudo	10
3.2. Critérios De Elegibilidade	10
3.2.1. Pacientes	10
3.2.2. Intervenção.....	10
3.2.3. Comparação.....	11
3.2.4. Desfechos	11
3.3. Desenhos de estudo	11
3.4. Fontes de Evidências	11
3.5. Estratégias de Busca	11
3.6. Avaliação da Elegibilidade dos Estudos	12
3.7. Avaliação Crítica dos Estudos Elegíveis	13
3.8. Extração dos dados de interesse	13
3.2 Critérios de qualidade	13
3.3 Resultados da busca realizada – Evidências Clínicas.....	14
3.3.1 Seleção da evidência	14
3.3.2 Descrição dos estudos	14
3.3.3 Descrição dos resultados segundo desfecho	18
3.3.4 Síntese da evidência	24
3.3.5 Avaliação crítica.....	25
3.4 Resultados da busca realizada (Estudos econômicos)	27
3.4.1 Estratégia de busca.....	27
3.4.2 Seleção dos artigos.....	27
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28

5	REFERÊNCIAS	29
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	31
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE.....	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATÖES

ECR	Ensaio clínico randomizado
FH	Técnica freehand
IC95%	Intervalo de Confiança 95%
OR	<i>Odds Ratio</i>
RM	Ressonância magnética
RS	Revisão sistemática
SEM	Erro padrão da média
TC	Tomografia computadorizada

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Questão estruturada no formato PICO.....	10
Tabela 2. Estratégia de busca para Pubmed, EMBASE e Cochrane Library.....	11
Tabela 3. Sumário do processo de seleção das evidências	14
Tabela 4. Características dos estudos que compararam a cirurgia para tumores intracranianos com neuronavegação	16
Tabela 5. Características dos participantes dos estudos que compararam cirurgia para tumores intracranianos com neuronavegação.....	17
Tabela 6. Extensão da ressecção tumoral reportada nos estudos.....	19
Tabela 7 . Escala de Performance de Karnofsky (KPS).....	21
Tabela 8. Sobrevida global reportada nos estudos.	22
Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência.	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (11).....	25
--	----

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

Os tumores cerebrais primários são um conjunto de neoplasias malignas originárias de células de sustentação do tecido nervoso. São tumores raros, correspondendo a 2% dos todos os cânceres conhecidos, porém com elevada mortalidade em adultos – status pouco modificada com o emprego das modalidades terapêuticas disponíveis.

A avaliação inicial do doente compreende o exame clínico neurológico detalhado e exames de neuroimagem. A extensão da doença é diagnosticada minimamente por tomografia computadorizada contrastada (TC), complementada por ressonância magnética (RM) e espectroscopia, quando disponível; radiografia de crânio, arteriografia cerebral e mielografia são exames adicionais indicados ocasionalmente com base na avaliação médica individual.

O diagnóstico definitivo é firmado pelo estudo histopatológico de espécime tumoral obtido por biópsia estereotáxica ou a céu aberto, sendo essencial para o planejamento terapêutico. Recomenda-se que o patologista seja sempre informado sobre o quadro clínico do doente e os achados ao exame de neuroimagem.

A gradação dos tumores é baseada em aspectos histopatológicos (critérios de St. Anne-Mayo), quais sejam: atipias nucleares, índice mitótico, proliferação endotelial e grau de necrose. De acordo com o número de achados histopatológicos, os gliomas são classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em: OMS grau I: lesões não infiltrativas, com baixo potencial proliferativo, sem atipias nucleares, mitoses, proliferação endotelial ou necrose; OMS grau II: lesões em geral infiltrativas, com atipias nucleares e baixo índice mitótico, sem proliferação endotelial ou necrose; OMS grau III: lesões infiltrativas, com dois critérios presentes, em geral atipias nucleares e alto índice mitótico; OMS grau IV: lesões infiltrativas, com três ou quatro critérios presentes.

1.1 Tratamento

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao tipo histológico e gradação do tumor segundo a classificação da OMS dos tumores do sistema nervoso, localização do tumor, capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do paciente.(1)

A ressecção cirúrgica é o tratamento recomendado na maioria dos casos de tumor cerebral, com objetivo de remover amplamente a neoplasia com a máxima preservação das funções neurológicas. Eventualmente, a localização do tumor em área eloquente permite apenas cito redução ou biópsia da lesão.(1)

Inúmeras modalidades e tecnologias de imagem têm sido desenvolvidas com objetivo de oferecer ao médico e ao paciente uma maior segurança com relação às imagens que nortearão o procedimento cirúrgico. O procedimento neurocirúrgico é sem dúvida um dos que mais necessita de precisão na abordagem de uma lesão a fim de resultar no menor dano possível à estrutura do cérebro. O Sistema de localização com Neuronavegação é um sistema que mostrou ser capaz de localizar com maior precisão a lesão cerebral reduzindo a necessidade de incisões maiores na calota craniana, proporcionando uma cirurgia com o menor dano possível ao paciente, além de permitir melhorar o percentual de retirada da massa.(1)

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA E TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Desde a década de 1990, a neuronavegação tem sido utilizada pelos cirurgiões para visualização da anatomia do paciente. A neurocirurgia foi a primeira disciplina cirúrgica a adotar a neuronavegação e incorporá-la com sucesso à rotina clínica.(2) Em meados de 2000, pesquisadores já previam que uma parcela significativa dos procedimentos da neurocirurgia seria realizada por meio de intervenções baseadas em computador.(3) Também conhecida como cirurgia guiada por imagem ou navegação cirúrgica, a neuronavegação é o conjunto de tecnologias assistidas por computador usadas por neurocirurgiões ou cirurgiões ortopédicos para guiar ou “navegar” dentro dos limites do crânio ou coluna vertebral durante uma cirurgia.

A neuronavegação na cirurgia nasceu da necessidade de se realizar procedimentos cirúrgicos mais seguros e menos invasivos. Esse progresso permitiu abordagens cirúrgicas mais novas e desafiadoras, o que, por sua vez, resultou na necessidade de ferramentas técnicas melhores e mais eficazes. A neuronavegação é considerada uma importante ferramenta de tomada de decisão cirúrgica.(2)

Semelhante a um GPS de um carro ou de um telefone celular, a neuronavegação faz o rastreamento contínuo da localização da anatomia do paciente e exibe esta informação em tempo real em um monitor antes, durante e depois da cirurgia, ajudando o cirurgião a se orientar durante o procedimento. A neuronavegação fornece ao médico informações e medições adicionais e rastreia os instrumentos cirúrgicos usados para o procedimento.(2)

O paciente pode ser rastreado com diferentes tecnologias de rastreamento, que podem incluir óptica ou eletromagnética. Com a tecnologia óptica, o sistema requer marcadores reflexivos especiais, que estão localizados em um instrumento de referência colocado próximo ou na cabeça do paciente. Esses marcadores refletivos também estão localizados nos instrumentos cirúrgicos e são rastreados por uma câmera infravermelha, que é conectada ao computador do sistema. Os sistemas de rastreamento eletromagnético (EM) utiliza um Gerador de Campo EM para criar um volume conhecido de um campo magnético variável.

Esse campo induz tensão em sensor de bobinas localizados dentro de instrumentos EM. A partir da força e da fase das tensões induzidas, a posição do instrumento dentro da área de interesse é calculada.

A neuronavegação utiliza as imagens diagnósticas do paciente, como Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética, que são carregadas no sistema de neuronavegação, onde o médico pode, então, criar um plano para a cirurgia. Este plano mostra um modelo 3D colorido (para um paciente específico) do tumor e estruturas anatômicas de interesse. Na sequência, realiza-se o registro do paciente, que é a correlação deste modelo 3D com a anatomia e posição real deste paciente na mesa de operações, para que o cirurgião possa ver ou 'rastrear' seus instrumentos em relação à anatomia real do paciente e se orientar pela animação 3D mostrada na tela do computador.

A neuronavegação suporta procedimentos minimamente invasivos, melhora o prognóstico do paciente e preserva a função neurológica. Isso, em contrapartida, reduz o tempo de hospitalização, aumenta o fluxo de pacientes e reduz o risco de cirurgias de revisão. Esses são os fatores que fazem com que a neuronavegação contribua para a redução do custo hospitalar geral.

A neuronavegação permite ao médico planejar seu procedimento antes da realização da cirurgia (medir a posição, tamanho e localização do tumor cerebral de um paciente em relação às estruturas do cérebro), planejar a localização da craniotomia em relação ao tumor cerebral e rastrear os instrumentos cirúrgicos em relação ao cérebro do paciente e ao próprio tumor, objetivando suporte à ressecção ou remoção segura e eficaz de tumores, maior precisão e segurança na colocação do parafuso pedicular, dentre outros. A neuronavegação ajuda o cirurgião a realizar procedimentos mais seguros e menos invasivos e a remover tumores cerebrais que antes eram considerados inoperáveis, devido ao seu tamanho e/ou localização (2).

Dentre os benefícios da neuronavegação em procedimentos de crânio podemos citar:

- Suporta abordagem minimamente invasiva;
- O planejamento pré-operatório pode ajudar a aumentar a confiança cirúrgica;
- Pode melhorar os resultados dos pacientes, especialmente para certos tumores como os gliomas;
- Melhora a visualização do campo operatório ajudando a evitar estruturas cerebrais críticas
- O planejamento pré-operatório pode ajudar a preservar importantes funções cerebrais;
- Melhora os resultados cirúrgicos em cirurgias complexas;
- Pode diminuir o risco de erros cirúrgicos;
- Pode reduzir o tempo de operação, hospitalização e recuperação.

As principais utilidades clínicas da neuronavegação na neurocirurgia moderna são: localização de pequenas lesões intracranianas, cirurgia de base de crânio, biópsias intracerebrais, endoscopia intracraniana, neurocirurgia funcional e navegação de coluna. A localização de pequenos tumores intracranianos é

atualmente a aplicação mais frequente da tecnologia de neuronavegação em neurocirurgia para adultos e crianças.(5)

Atualmente os principais fabricantes de sistemas de neuronavegação comercializados no Brasil e devidamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) são: Brainlab, Medtronic, Micromar, Artis e Stryker.

A tecnologia alternativa é realizar a cirurgia de retirada de tumor intracraniano pelo método convencional, sem o uso do neuronavegador, utilizando apenas os exames de imagem disponíveis, que são Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada.

3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

3.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 1).

Tabela 1. Questão estruturada no formato PICO

P - População	Pacientes submetidos a cirurgia para tumores intracranianos
I - Intervenção	Neuronavegação
C - Comparador	Técnica convencional
O - Desfechos	Todos os reportados nos estudos
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados (ECR)

Pergunta: Pacientes a serem submetidos a cirurgias para tumores intracranianos podem se beneficiar da Neuronavegação?

3.2. Critérios De Elegibilidade

3.2.1. Pacientes

Pacientes submetidos a procedimento neurocirúrgicos:

- Cirurgias para tumores intracranianos

3.2.2. Intervenção

Neuronavegação

Sinônimos: cirurgia estereotáxica assistida por computador, cirurgia integrada a computador, cirurgia assistida por computador, cirurgia guiada por imagem, cirurgia navegada, e sem arco estereotáxico.

3.2.3. Comparação

Métodos sem neuronavegação, ou simulação, ou ausência de método; imagem intraoperatória com ultrassom, tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

3.2.4. Desfechos

Desfechos clínicos primários e secundários, conforme reportados pelos estudos e desfechos de acurácia.

3.3. Desenhos de estudo

Foram priorizadas as revisões sistemáticas de estudos comparativos e os ensaios clínicos randomizados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados e, por fim, série de casos.

Foram incluídos estudos publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

3.4. Fontes de Evidências

Para as buscas das evidências científicas, foram consideradas as bases de dados Medline via PubMed, EMBASE e Biblioteca Cochrane.

3.5. Estratégias de Busca

Para a elaboração das estratégias de buscas foram considerados termos referentes à população e intervenção, de modo a deixar a busca mais sensível. O vocabulário controlado das bases, de indexação de assunto, (Mesh para MEDLINE e Cochrane e Emtree para o EMBASE) foram utilizados, e as estratégias foram sensibilizadas com palavras sinônimas e variações de grafia. A descrição das estratégias de busca está apresentada a seguir:

Tabela 2. Estratégia de busca para Pubmed, EMBASE e Cochrane Library

Questão Clínica	PUBMED	EMBASE	Cochrane Library
Q1- Pacientes a serem submetidos a neurocirurgia para	((((((((((("Brain Neoplasms"[Mesh]) OR Brain neoplasms) OR Brain Cancer) OR	((('brain tumor'/exp OR 'brain tumor') AND [embase]/lim OR 'brain neoplasms diagnosis' OR	#1 MeSH descriptor: [Brain Neoplasms] explode all trees

Questão Clínica	PUBMED	EMBASE	Cochrane Library
tratamento de tumor cerebral podem se beneficiar da neuronavegação?	Brain Tumor) OR Cancer of Brain) OR Neoplasms, Brain)))) AND (((((((("Neuronavigation"[Mesh] OR Frameless Stereotaxy OR Stereotaxy, Frameless)))) OR (("Surgery, Computer-Assisted"[Mesh]) OR Computer-Assisted Surgeries)))) AND (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))))	'brain neoplasms therapy' OR 'brain neoplasms pathology') AND (('neuronavigation'/exp OR 'neuronavigation') AND [embase]/lim OR ((frameless AND ('stereotaxy'/exp OR stereotaxy) OR 'computer assisted surgery'/exp OR 'computer assisted surgery') AND [embase]/lim) OR ((frameless AND ('stereotaxy'/exp OR stereotaxy) OR 'computer assisted surgery'/exp OR 'computer assisted surgery' OR 'surgical navigation system'/exp OR 'surgical navigation system' OR 'image guided surgery'/exp OR 'image guided surgery') AND [embase]/lim)) AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti)	#2 MeSH descriptor: [Neuronavigation] explode all trees #3 #1 AND #2

3.6. Avaliação da Elegibilidade dos Estudos

O processo de triagem dos estudos foi realizado em duas etapas. Primeiro, foi realizado a leitura dos títulos e resumos de todos os estudos identificados por meio da busca nas bases de dados. Os estudos sabidamente elegíveis e os que geraram dúvidas em relação à elegibilidade foram lidos na íntegra, pela leitura de seu texto completo. Nessa etapa, os motivos de exclusão foram registrados e foram apresentados na descrição

da seleção da evidência, por questão de pesquisa. Ao final desse processo, foram obtidos os estudos considerados elegíveis para responder as dúvidas clínicas.

3.7. Avaliação Crítica dos Estudos Elegíveis

O risco de viés dos estudos elegíveis foi avaliado de acordo com a ferramenta específica para cada tipo de estudo:

- Revisões sistemáticas: AMSTAR-2;
- Ensaios clínicos randomizados: Ferramenta de risco de viés da Cochrane;
- Estudos de acurácia: QUADAS-2
- Estudos observacionais: Newcastle Ottawa
- Série de casos: considerado como alto risco de viés

3.8. Extração dos dados de interesse

Cada um dos estudos elegíveis teve seus dados extraídos e sistematizados por meio de tabelas. Foram consideradas as características dos participantes nos estudos, as características dos estudos e os resultados de eficácia e segurança conforme relatados pelo estudo.

Os resultados referentes à condição clínica considerada foram reportados individualmente e apresentados por tipo de desfecho.

3.2 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final. De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em critérios de qualidade e indicadores metodológicos estabelecidos por Guyatt e Rennie 2006 (6) e avaliados conforme a Classificação de Nível de Evidência *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Anexo 2).

3.3 Resultados da busca realizada – Evidências Clínicas

3.3.1 Seleção da evidência

Por meio da leitura de títulos e resumos, 420 referências foram triadas. Dessas, 25 foram lidos na íntegra, pela leitura de seu texto completo. No total, 7 estudos foram incluídos para responder as questões clínicas sobre os benefícios da neuronavegação em cirurgias para tumores intracranianos. Na Tabela 3, encontra-se o resumo do processo de seleção da evidência.

Tabela 3. Sumário do processo de seleção das evidências

PubMed	EMBASE	Cochrane Library	Leitura títulos e resumos		Leitura completa	Incluídos
Total	Total	Total	Duplicatas	Total	Total	Total
348	60	12	18	402	25	7

A busca nas bases de dados PubMed, EMBASE e Cochrane Library por estudos que contemplassem os critérios de inclusão identificou 420 referências. Após a remoção das duplicatas, 402 referências foram triadas por meio da leitura dos títulos e resumos. Desses, 25 estudos foram elegíveis para leitura completa, sendo 19 excluídos (revisão sistemática de **Barone et al. (2014)**,⁽⁷⁾ que incluiu três dos quatro estudos da versão mais atual da revisão e um estudo que não foi mais incluído na versão mais recente da revisão, avaliando a neuronavegação por *diffusion tensor imaging* (DTI); intervenção não era objeto de estudo-estudos add on (n:7); população não era elegível (n:1); desfecho não era de interesse (n:2); observacionais não comparativos (7); resumo de congresso (n:1).

No total, uma revisão sistemática,⁽⁸⁾ um ensaios clínico randomizado⁽⁹⁾ e três estudos observacionais comparativos foram considerados elegíveis.^(10–12)

3.3.2 Descrição dos estudos

A revisão sistemática de **Jenkinson et al. (2018)**,⁽⁸⁾ da colaboração Cochrane, objetivou analisar a eficácia e a segurança de tecnologias de imagem intraoperatória para maximizar a extensão da ressecção de gliomas. Foram identificados quatro ensaios clínicos randomizados que utilizaram diferentes tecnologias de imagem intraoperatória, incluindo ressonância magnética intraoperatória iRMI (n: 2); cirurgia guiada por

fluorescência com ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) (n:1); e neuronavegação (n:1). Os autores julgaram não ser apropriado realizar meta-análise. Devido ao baixo número de estudos encontrados, os autores reportaram descritivamente os resultados dos estudos, por tipo de tecnologia. Os desfechos primários utilizados foram a extensão da ressecção do tumor e a ocorrência de eventos adversos. Os autores descrevem que a evidência de tecnologias de imagem intraoperatória para uso na remoção de tumores cerebrais é escassa e de qualidade baixa a muito baixa qualidade, sendo necessários estudos adicionais.

A revisão sistemática de **Jenkinson et al. (2018)**(8) incluiu um ensaio clínico randomizado com neuronavegação, mas não reportou todos os desfechos dos estudos. Por isso, o texto completo do estudo de **Willems et al. (2006)**(9) foi analisado, sendo reportadas as características e os desfechos desse estudo na presente revisão sistemática.

O ensaio clínico randomizado de **Willems et al. (2006)**(9) recrutou 45 participantes de um centro único entre 1999 e 2002. Pacientes com lesões intracerebrais únicas, que realçam com administração de contraste endovenoso e elegíveis à ressecção total, foram submetidos ao tratamento cirúrgico com ou sem o uso de neuronavegação. Os desfechos primários foram extensão da ressecção e sobrevida. Os desfechos secundários foram duração do procedimento, utilidade da neuronavegação, extensão da ressecção, qualidade de vida e evolução pós-operatória (incluindo estado neurológico e eventos adversos).

O risco de viés do ensaio clínico randomizado (8) foi considerada alta pelos autores da revisão sistemática.

O estudo observacional comparativo retrospectivo de **Renovanz et al. (2014)**(11) objetivou analisar se a neuronavegação, em combinação com o ultrassom intraoperatório, tem algum impacto na ressecção completa dos gliomas. Dados de 92 pacientes com gliomas foram analisados. No total, 49 operações foram realizadas com ultrassonografia com neuronavegação e 44 cirurgias foram realizadas com ultrassom sem neuronavegação.

O estudo observacional retrospectivo comparativo de **Kurimoto et al. 2004**(10) analisou o impacto da neuronavegação e Ressecção Extensa guiada por imagem em pacientes entre 18 e 81 anos, diagnosticados com astrocitomas malignos (astrocitoma anaplásico grau 3 ou glioblastoma multiforme grau 4) intracranianos e supratentoriais em dois grupos de pacientes. Um grupo de pacientes foi submetido ao tratamento microcirúrgico associado ao uso de neuronavegação, sendo o outro grupo (controle) apenas ao tratamento microcirúrgico.

Na análise retrospectiva de **Wirtz et al. 2000**,(12) o impacto da neuronavegação na cirurgia do glioblastoma, com relação ao tempo cirúrgico, a extensão da remoção do tumor e a sobrevida, pode ser avaliado em 52 pacientes operados de glioblastoma primário com neuronavegação, e comparado com controle histórico de pacientes operados sem a neuronavegação pareados por idade e localização da lesão.

Os três estudos observacionais incluídos foram considerados como de alto risco de viés.(10–12)

As características dos estudos e dos participantes estão descritas na Tabela 4 e

Tabela 5.

Tabela 4. Características dos estudos que compararam a cirurgia para tumores intracranianos com neuronavegação

Autor, ano	Tipo de estudo	População de estudo	Procedimento	Descrição do comparador	Seguimento	Avaliação do risco de viés
Jenkinson et al. 2018	Revisão Sistemática (4 ECR, sendo 1 ECR com neuronavegação) Período da busca: até 2017	Pacientes com gliomas recorrente (de qualquer localização ou histologia) que realizaram exames clínicos ou de imagem realizados para ressecção do tumor	Tecnologias de imagem (iMRI; 5-ALA; neuronavegação) (Sistema de neuronavegação STN; Carl Zeiss, Oberkochen, Germany)	Tratamento usual	NA	Baixo risco- revisão sistemática (os autores avaliaram o estudo como de alto risco: ausência de cegamento e sigilo de alocação; desfechos incompletos; viés de relato seletivo)
Renovanz et al. 2014	Observacional comparativo retrospectivo	Pacientes com gliomas submetidos à cirurgia	Ultrassom com neuronavegação (Brainlab AG, Feldkirchen, Germany)	Ultrassom sem neuronavegação	4 anos (2007-2010) 15.9 meses de seguimento	Alto risco observacional; natureza retrospectiva; viés de seleção; variáveis importantes não mensuradas;
Kurimoto et al. 2004	Observacional comparativo retrospectivo	Pacientes entre 18 e 81 anos, diagnosticados com astrocitomas malignos (astrocitoma anaplásico grau 3 ou glioblastoma multiforme grau 4) intracranianos e supratentoriais	Neuronavegação tratamento microcirúrgico associado ao uso de neuronavegação (Evans)	tratamento microcirúrgico	janeiro de 1990 a dezembro de 2002	Alto risco observacional; natureza retrospectiva; viés de seleção e desfecho; variáveis importantes não mensuradas;
Wirtz et al. 2000	Observacional comparativo retrospectivo	Pacientes com glioblastoma primário	Neuronavegação	Controle- sem neuronavegação Controle histórico - cirurgia sem neuronavegação pareado por sexo e idade	NR	Alto risco observacional; natureza retrospectiva; viés de seleção e desfecho; variáveis importantes não mensuradas;

iMRI: ressonância magnética intraoperatória; 5-ALA: fluorescência com ácido 5-aminolevulínico (5-ALA); NR: não reportado.

Tabela 5. Características dos participantes dos estudos que compararam cirurgia para tumores intracranianos com neuronavegação.

Autor, ano	Grupos Neuronavegação	Grupos Comparador	N participantes Neuronavegação	N participantes Comparador	Idade, anos Neuronavegação	Idade, anos Comparador	n (%) sexo masculino Neuronavegação	n (%) sexo masculino Comparador	Varáveis Clínicas Mencionadas
Willems et al. 2005 (Jenkinson et al.)	Cirurgia com neuronavegação	Cirurgia sem neuronavegação	23	22	60.6 (12.1)	60.8 (12.1)	6 (26%)	8 (36%)	KPS: 77.4 (19.4) vs. 78.6 (15.5)
Renovanz et al. 2014	US + neuronavegação	US	49	44	53.4	53.2	NR	NR	NR
Kurimoto et al. 2004	Microcirurgia com neuronavegação	Microcirurgia	42	34	53.7		NR	NR	KPS pré-operatório ≥ 80: 19 vs. 16 KPS pré-operatório < 80: 23 vs. 18
Wirtz et al. 2000	Cirurgia com neuronavegação	Controle-sem neuronavegação	52	52	56.25 (11.3)	56.07 (12.13)	34	27	

iMRI: ressonância magnética intraoperatória; 5-ALA: fluorescência com ácido 5-aminolevulínico (5-ALA); RNM 3D: ressonância nuclear magnética tridimensional (3-D); US: ultrassom; KPS: Karnofsky Performance Scale; NR: não reportado; Média (Desvio padrão).

3.3.3 Descrição dos resultados segundo desfecho

Os resultados serão relatados por tipo de desfecho.

a) Duração dos procedimentos

Dois estudos reportaram o tempo gasto com os procedimentos realizados (8, 9). O tempo pré-operatório foi maior no grupo neuronavegação, mas o tempo intraoperatório foi menor ou similar aos grupos comparados.

No ensaio clínico randomizado de **Willems et al.**, (9) a utilização da neuronavegação no tratamento cirúrgico acrescentou, em média, 26 minutos ao tempo de preparação pré-operatória ($p < 0.001$) em relação à abordagem sem o uso da neuronavegação. Contudo, seu uso reduziu, em média, 12 minutos no tempo intraoperatório, sendo esta uma redução não significativa ($p = 0.41$).

Na análise retrospectiva de **Wirtz et al. 2000** (12), o tempo pré-operatório foi significativamente maior no grupo da neuronavegação do que no grupo controle (68.2 (21.7) vs. 37.8 (10.8) minutos); $p > 0.01$). O tempo médio intraoperatório foi similar entre os grupos (288.6 (94.4) vs. 288.7 (95.4) minutos; $p: 0.99$), bem como o tempo total gasto na cirurgia (356.9 (97.7) vs. 326.3 (95.5); $p: 0.11$).

b) Duração da internação hospitalar

Apenas um estudo reportou o tempo de internação hospitalar. No estudo de **Willems et al.**, (9) o tempo de permanência hospitalar foi menor no grupo com neuronavegação comparado com a cirurgia sem o uso da neuronavegação (9,9 dias ($\pm 6,1$) vs. 14.6 (± 14.2) dias).

c) Extensão da ressecção do tumor

Três estudos compararam a extensão da ressecção do tumor com o uso da neuronavegação (9-11). As cirurgias com neuronavegação aumentaram a extensão da ressecção do tumor quando comparadas às cirurgias sem o uso da neuronavegação (Tabela 6).

Segundo os autores da revisão sistemática de **Jenkinson et al.** (8) não foi possível julgar a extensão da ressecção do estudo de neuronavegação devido dados insuficientes fornecido pelo estudo, classificado com alto risco de viés. Dados insuficientes não permitiram avaliar os efeitos da neuronavegação na extensão da ressecção no estudo de **Willems et al.** (9) Nesse estudo, a ressecção completa foi realizada em três participantes do grupo controle e em cinco no grupo de neuronavegação. No entanto, houve viés de atrito

significativo, com nem todos os pacientes com imagens completas, e os denominadores para estes números não foram declarados, excluindo a possibilidade de realizar meta-análise.

Na análise retrospectiva de **Renovanz et al. 2014**,⁽¹¹⁾ a ressecção total completa (ressecção de $\geq 95\%$ do tumor) foi alcançado em 28 de 49 (57,1%) casos no grupo do ultrassonografia com neuronavegação e em 23 de 44 casos (52,3%) no grupo somente com ultrassom. Em nove casos a remoção foi incompleta devido à localização do tumor em áreas eloquentes, sendo quatro casos do grupo ultrassom com neuronavegação e cinco casos do grupo somente com ultrassom. No grupo com neuronavegação, a sensibilidade e especificidade da detecção por ultrassom foram maiores que no grupo somente com ultrassom (sensibilidade: 41.7% vs. 19.6%; especificidade: 88.7% vs. 82.3%).

Na análise retrospectiva de **Kurimoto et al. 2004**,⁽¹⁰⁾ o índice de ressecção total foi de 64,3% no grupo da neuronavegação e de 38,2% no grupo controle, sendo essa diferença significativa ($p < 0,05$). A melhora dos déficits neurológicos no pós-operatório foi maior no grupo com neuronavegação comparado ao grupo controle (61,9% vs. 50% respectivamente).

Na análise retrospectiva de **Wirtz et al.**,⁽¹²⁾ a ressecção radical radiológica foi alcançada em 16 (30.77%) dos casos de neuronavegação, contra 10 (19%) no grupo controle sem uso da neuronavegação.

Tabela 6. Extensão da ressecção tumoral reportada nos estudos.

Autor, ano	Grupo	Extensão da ressecção completa
Renovanz et al. 2014	US + neuronavegação	total: 28 (49) TRC tumores primários: 17 (32) TRC tumores recorrentes: 11 (17)
	US	total: 23 (44) TRC tumores primários: 15 (29) TRC tumores recorrentes: 8 (15)
Kurimoto et al. 2004	Microcirurgia com neuronavegação	27 (64.3%)
	Microcirurgia sem neuronavegação	13 (38.12%)

TRC: taxa de ressecção completa; RNM 3D: ressonância nuclear magnética tridimensional (3-D); US: ultrassom; Média (Desvio padrão).

d) Volumes residuais

Dois estudos(9,12) reportaram desfechos relacionados aos volumes residuais tumorais, que favoreceram significativamente os grupos assistidos por neuronavegação.

No estudo de **Willems et al.**,(9) a quantidade de tecido tumoral residual com a abordagem cirúrgica que não utilizou a neuronavegação foi 15,1% maior que a abordagem que utilizou a neuronavegação. Quando se considera o tecido tumoral residual que aumenta o contraste, esse percentual foi 4.8% maior no grupo sem o uso da neuronavegação, favorecendo, novamente, o uso da neuronavegação. Contudo, essas reduções não foram estatisticamente significativas ($p=0.28$ e $p=0.90$ respectivamente).

Na análise retrospectiva de **Wirtz et al.**,(12) os volumes tumorais residuais absolutos e relativos foram significativamente menores com a neuronavegação (9.7% (10.4) vs. 4.5% (5.6); $p<0.05$).

e) Melhora Clínica

Desfechos relacionados à melhora clínica foram mensurados em dois estudos, por meio da escala de Performance de Karnofsky (KPS), que mede o grau de inaptidões ou deficiências funcionais (8, 10). Em ambos os estudos, foram observadas uma melhora clínica neurológica, mas as diferenças não foram estatisticamente significantes.

No estudo de **Willems et al.**,(9) a avaliação neurológica pós-operatória comparada a avaliação pré-operatória demonstrou piora ou surgimento de novos déficits neurológicos em 45.5% dos pacientes no grupo sem neuronavegação versus 18,2% no grupo com neuronavegação ($p=0.10$). Após três meses a avaliação do índice de Barthel e a escala KPS demonstraram pequena diferença entre os grupos quando comparado ao pré-operatório, porém o agravamento do quadro foi mais intenso no grupo sem neuronavegação; contudo essa diferença não demonstrou ser significativa. Os dados numéricos não foram reportados no estudo.

Na análise retrospectiva de **Kurimoto et al. 2004**,(10) a melhora do status neurológico foi melhor no grupo com da neuronavegação (61,9% vs. 50%) e a piora do quadro neurológico no pós-operatório foi menor no grupo da neuronavegação (9,5% vs. 17,6%), contudo as variações do quadro neurológico pós-operatório não foram estatisticamente significativas ($p>0.05$).

Tabela 7 . Escala de Performance de Karnofsky (KPS).

Kurimoto et al. 2004 (Observacional)	
KPS total	
Microcirurgia com neuronavegação	Microcirurgia sem neuronavegação
Melhorou: 26 (61.9%)	Melhorou: 17 (50%)
Não houve melhora ou piora: 12 (28.6%)	Não houve melhora ou piora: 11 (32.4%)
Deterioração: 4 (9.5%)	Deterioração: 6 (17.6%)

KPS - Escala de Performance de Karnofsky.

f) Sobrevida

Três estudos compararam a sobrevida global dos pacientes submetidos aos procedimentos analisados (8, 9, 11). Houve inconsistência nos achados entre os estudos, conforme descrição abaixo:

No estudo de **Willems et al.**(9) o tempo médio de sobrevida foi de 9 meses no grupo sem neuronavegação e 5,8 meses no grupo com neuronavegação. Ou seja, o uso de neuronavegação demonstrou um risco médio de mortalidade 60% maior comparado ao não uso da neuronavegação, entretanto não houve significância estatística (Hazard ratio: 1.6; $p=0.13$). A análise ajustada demonstrou aumento no risco de mortalidade no grupo com neuronavegação (HR: 2.2; $p: 0.037$). Não foram apresentados os intervalos de confiança. Entretanto, os autores atribuem essa diferença à morte precoce coincidente de três pacientes no grupo sem neuronavegação. Segundo os autores da revisão sistemática que incluiu esse estudo, trata-se de uma evidência de muita baixa qualidade.

Na análise retrospectiva de **Renovanz et al.**,(11) a sobrevida global (último contato com o paciente ou morte) dos pacientes que foram submetidos à cirurgia com ultrassonografia com neuronavegação foi maior comparado ao grupo que recebeu somente ultrassonografia (18.5 vs. 13,5 meses; $p>0.05$). As análises das curvas de Kaplan e Meier identificaram como fatores significativos preditores de maior tempo de sobrevida os gliomas grau 3 ($p=0,004$), Karnofsky Performance Scale (KPS) pré-operatório ≥ 80 ($p=0,009$) e ressecção tumoral total($p=0,016$). O estudo atenta para o fenômeno de desvio cerebral que ocorre após aspiração líquórica, retração cerebral e ressecção tumoral, podendo prejudicar a técnica de neuronavegação.

Na análise retrospectiva de **Wirtz et al.**,(12) a ressecção radical do tumor foi associada a um aumento significativo na sobrevida (mediana 18.3 vs. 10.3 meses, $p <0,0001$). A sobrevida foi maior nos pacientes

operados com a neuronavegação comparado ao grupo controle (mediana 13.4 vs. 11.1 meses), mas sem significância estatística ($p < 0.05$).

Tabela 8. Sobrevida global reportada nos estudos.

Autor, ano	Grupo	Sobrevida	Valor p
Willems et al. 2006	Neuronavegação	9 meses	NA
	Cirurgia sem neuronavegação	5.8 meses	
	Sem ou com neuronavegação:	HR: 1.6 HR ajustado: 2.2	
Renovanz et al. 2014	US + neuronavegação	Total: 18.5 meses Glioma Grau III: 27.3 meses Glioma Grau IV: 17.1 meses	>0.05 (NS)
	US	Total: 13.5 meses Glioma Grau III: 23.8 meses Glioma Grau IV: 11.2 meses	
Kurimoto et al. 2004	Microcirurgia com neuronavegação	16 meses	<0.05
	Microcirurgia sem neuronavegação	10 meses	
Winz et al. 2000	Neuronavegação	13.4 meses	>0.05 (NS)
	Controle -sem neuronavegação	11.1 meses	

RNM 3D: ressonância nuclear magnética tridimensional (3-D); US: ultrassom; NS: não significativo; NA: não se aplica.

g) Qualidade de vida

Apenas o estudo de **Willems et al.**(9) reportou desfechos de qualidade de vida. A qualidade de vida relacionada à saúde foi mensurada aos três meses pós-cirurgia, sendo completados por 19 pacientes (8 no grupo de neuronavegação e 11 no grupo de cirurgia padrão) compreendendo 64,5% de todos os pacientes elegíveis. O questionário incluiu uma parte de 30 questões gerais e outra parte de 20 questões específicas neurológicas (BN-20). Das 26 medidas resultantes que foram apresentadas, a direção da mudança diferiu em 7 (todos em grupo BN-20): 4 eram a favor do grupo da neuronavegação e 3 foram a favor da cirurgia padrão. Não foi apresentada uma análise estatística para essa comparação.

h) Complicações

Segundo os autores da revisão sistemática de **Jenkinson et al. (2018)**,⁽⁸⁾ os eventos adversos foram relatados de maneira inconsistente entre os estudos. No estudo de **Willems et al.**,⁽⁹⁾ déficits neurológicos novos ou agravados aos três meses foram menos frequentes no grupo de neuronavegação comparado à cirurgia sem o uso da neuronavegação. Em relação aos eventos adversos não neurológicos, após 3 meses de cirurgia, não foi observada diferença na ocorrência desses eventos entre os grupos. Em três participantes do grupo de neuronavegação esses eventos foram fatais (embolia pulmonar, parada cardíaca sem pulso e insuficiência pulmonar pós-operatória).

Não foram reportados eventos adversos ou complicações nos estudos observacionais retrospectivos.

3.3.4 Síntese da evidência

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA DO USO DA NEURONAVEGAÇÃO PARA TRATAMENTO DO TUMOR CEREBRAL	
Benefício	
<p>A realização de cirurgia para tratamento de tumores cerebrais guiada por neuronavegação aumentou a sobrevida dos pacientes nos estudos que investigaram esse desfecho, bem como aumentou a extensão da ressecção tumoral, melhorou as funções neurológicas, e apresentou menores volumes residuais tumorais após a cirurgia.</p> <ul style="list-style-type: none">• O tempo pré-operatório foi maior no grupo neuronavegação, mas o tempo de cirurgia total foi menor ou similar aos grupos comparados.• O tempo de internação hospitalar foi menor com o uso da neuronavegação.• As cirurgias com neuronavegação aumentaram a extensão da ressecção do tumor.• Os pacientes submetidos à cirurgia de tumores cerebrais com neuronavegação demonstraram um aumento significativo na sobrevida, embora com inconsistência nos achados entre os estudos.• A cirurgias com neuronavegação parece favorecer uma melhora clínica neurológica (KPS).• Os volumes residuais tumorais foram menores nos grupos assistidos por neuronavegação.• Evidência escassa e de baixa qualidade de qualidade de vida: não foram observadas diferenças;• Evidência escassa e de baixa qualidade de melhora de funções neurológicas;	
Dano	
<p>Não foram observadas diferenças no número de eventos adversos entre os procedimentos analisados.</p> <p>Evidência escassa reportada entre os estudos.</p>	

3.3.5 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (13), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

a) Análise da qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (13), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:

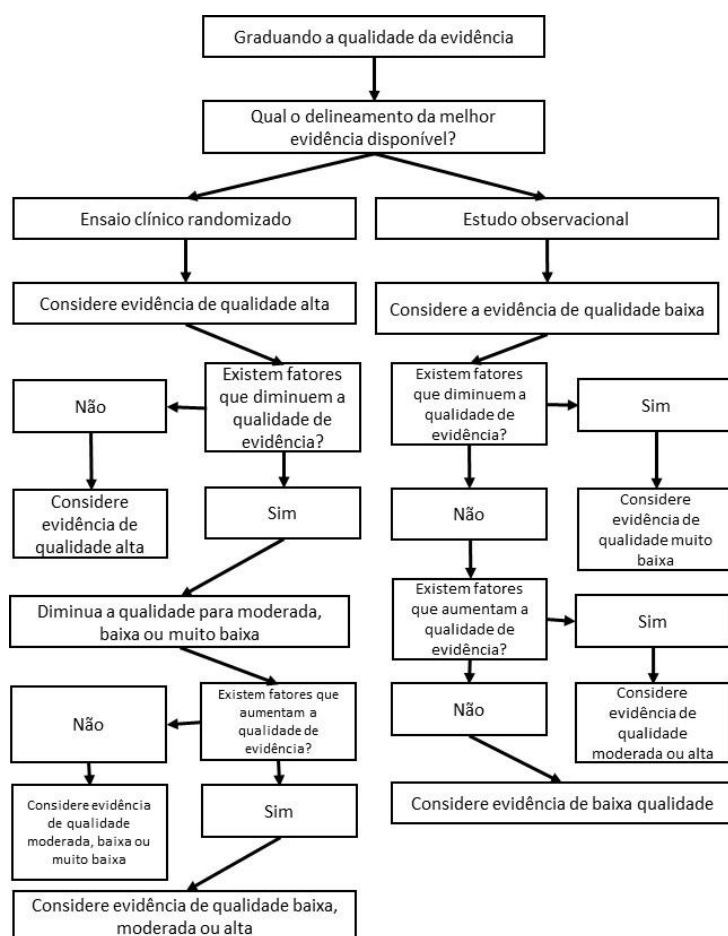


Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (13)

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela abaixo:

Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Duração dos procedimentos	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Duração da internação hospitalar	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Extensão da ressecção do tumor	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Volumes residuais	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Melhora clínica	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Sobrevida	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Complicações	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa

3.4 Resultados da busca realizada (Estudos econômicos)

3.4.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca descrita a seguir foi utilizada para identificar estudos de custo-efetividade relacionados à tecnologia de neuronavegação para neurocirurgias para tumores intracranianos:

- (((((((((((("Brain Neoplasms"[Mesh]) OR Brain neoplasms) OR Brain Cancer) OR Brain Tumor) OR Cancer of Brain) OR Neoplasms, Brain)))) AND (((((((("Neuronavigation"[Mesh] OR Frameless Stereotaxy OR Stereotaxy, Frameless))) OR ("Surgery, Computer-Assisted"[Mesh]) OR Computer-Assisted Surgeries)))) AND (((((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))))

3.4.2 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 52 títulos potencialmente elegíveis foram localizados, dos quais 13 títulos foram selecionados para leitura dos resumos. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores concluíram que nenhum dos registros apresentava dados de custo-efetividade compatíveis com a pergunta definida para este relatório. A principal causa para exclusão de registros na fase de leitura de resumos foi a ausência de comparação específica envolvendo neuronavegação, seguida da ausência de dados de custo-efetividade reportados (outros desenhos de estudo não elegíveis).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para cirurgia de tumores cerebrais, as tecnologias de imagem intraoperatória foram desenvolvidas para ajudar na detecção de tumor residual com o objetivo de maximizar a ressecção do tumor. As informações em tempo real podem ser usadas pelo cirurgião para otimizar a ressecção, melhorando assim potencialmente o prognóstico.(8) Além disso, a neuronavegação é particularmente útil nas cirurgias para ressecção de tumores cerebrais, especialmente os gliomas para ressecção tumoral e preservação de áreas eloquentes (22). Na presente revisão sistemática, o uso de técnicas cirúrgicas com o sistema de neuronavegação demonstrou aumentar a taxa de evacuação do hematoma, reduzir o tempo gasto na operação e a duração da internação. A melhora clínica parece ser superior nos pacientes submetidos à neuronavegação. Além disso, não foram observadas diferenças significativas na mortalidade ou no número de complicações neurológicas entre os procedimentos analisados. Embora evidências existam em relação a uma gama diversa de desfechos, as incertezas sobre o benefício na sobrevida global, sobrevida livre de progressão e o risco de eventos adversos permanecem. Ensaios clínicos com delineamentos mais robustos e com a mensuração de desfechos clínicos relevantes são necessários. A revisão sistemática de **Barone et al. (2014)**(7) relatou um estudo com neuronavegação por DTI. Essas tecnologias quando utilizadas em conjunto demonstraram ser ainda mais eficazes. Por ser uma tecnologia emergente no mercado brasileiro, o estudo não foi reportado na presente revisão sistemática. Contudo, reconhece-se o potencial benéfico do uso da neuronavegação por DTI.

As realizações de cirurgias de tumores cerebrais com o uso de sistemas de neuronavegação demonstraram ser técnicas minimamente invasivas úteis para auxiliar os neurocirurgiões antes e durante os procedimentos cirúrgicos, proporcionando melhor localização das áreas, principalmente em lesões eloquentes e pequenas, e um melhor prognóstico para os pacientes submetidos à cirurgia cerebral.

Do ponto de vista da disponibilidade de dados de custo-efetividade para neuronavegação aplicada às cirurgias de tumores intracranianos, não foi possível identificar evidências sobre o tema.

5 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 599, de 26 de junho de 2012 - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Tumor Cerebral do Adulto. Brasília-DF; 2012.
2. Mezger U, Jendrewski C, Bartels M. Navigation in surgery. *Langenbeck's Arch Surg.* 2013 Apr 22;398(4):501–14.
3. Kelly PJ. Stereotactic surgery: what is past is prologue. *Neurosurgery.* 2000 Jan;46(1):16–27.
4. Overley SC, Cho SK, Mehta AI, Arnold PM. Navigation and Robotics in Spinal Surgery: Where Are We Now? *Neurosurgery.* 2017 Mar 1;80(3S):S86–99.
5. Khoshnevisan A, Allahabadi NS. Neuronavigation: Principles, Clinical Applications and Potential Pitfalls. *Iran J Psychiatry.* 2012;7:97–103.
6. Guyatt G, Rennie D. Diretrizes para utilização de literatura médica: fundamentos para a prática clínica da medicina baseada em evidências. Porto Alegre: Artmed; 2006.
7. Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 28;(1):CD009685.
8. Jenkinson MD, Barone DG, Bryant A, Vale L, Bulbeck H, Lawrie TA, et al. Intraoperative imaging technology to maximise extent of resection for glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jan 22;1:CD012788.
9. Willems PWA, Taphoorn MJB, Burger H, van der Sprenkel JWB, Tulleken CAF. Effectiveness of neuronavigation in resecting solitary intracerebral contrast-enhancing tumors: a randomized controlled trial. *J Neurosurg.* 2006 Mar;104(3):360–8.
10. Kurimoto M, Hayashi N, Kamiyama H, Nagai S, Shibata T, Asahi T, et al. Impact of Neuronavigation and Image-Guided Extensive Resection for Adult Patients with Supratentorial Malignant Astrocytomas: A Single-Institution Retrospective Study. *min - Minim Invasive Neurosurg.* 2004 Oct;47(5):278–83.
11. Renovanz M, Hickmann A-K, Henkel C, Nadji-Ohl M, Hopf N. Navigated versus Non-Navigated Intraoperative Ultrasound: Is There Any Impact on the Extent of Resection of High-Grade Gliomas? A Retrospective Clinical Analysis. *J Neurol Surg Part A Cent Eur Neurosurg.* 2014 Mar 12;75(03):224–30.
12. Wirtz CR, Albert FK, Schwaderer M, Heuer C, Staubert A, Tronnier VM, et al. The benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery. *Neurol Res.* 2000

Jun;22(4):354–60.

13. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
EMBASE	https://www.embase.com/	PAGO

ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)