

Neuronavegação aplicada à biópsia de encéfalo

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.....	11
3.1 Questão do Estudo	11
3.2 Critérios De Elegibilidade	11
3.2.1. Pacientes	11
3.2.2. Intervenção.....	11
3.2.3. Comparação.....	12
3.2.4. Desfechos	12
3.3. Desenhos de estudo	12
3.4. Fontes de Evidências	12
3.5. Estratégias de Busca	12
3.6. Avaliação da Elegibilidade dos Estudos	13
3.7. Avaliação Crítica dos Estudos Elegíveis	13
3.8. Extração dos dados de interesse	14
3.2 Critérios de qualidade	14
3.3 Resultados da busca realizada – Evidências Clínicas.....	14
3.3.1 Seleção da evidência	14
3.3.2 Descrição dos estudos	15
3.3.3 Descrição dos resultados segundo desfecho	19
3.3.4 Síntese da evidência	23
3.3.5 Avaliação crítica.....	24
3.4 Resultados da busca realizada (Estudos econômicos)	26
3.4.1 Estratégia de busca.....	26
3.4.2 Seleção dos artigos.....	26
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27

5	REFERÊNCIAS	28
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	30
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE	31

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

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.....	11
Tabela 2. Estratégia de busca para Pubmed, EMBASE e Cochrane Library.....	12
Tabela 3. Sumário do processo de seleção das evidências	14
Tabela 4. Características dos ensaios clínicos randomizados que compararam a biópsia guiada por neuronavegação	17
Tabela 5. Características dos participantes dos ensaios clínicos randomizados que compararam biópsia com neuronavegação.	18
Tabela 6. Rendimento diagnóstico dos ensaios clínicos que compararam a biópsia com neuronavegação....	19
Tabela 7. Desfechos relacionados à duração dos procedimentos.	19
Tabela 8. Morbidade neurológica reportada nos ensaios clínicos randomizados.	21
Tabela 9. Complicações reportadas nos ensaios clínicos randomizados incluídos.	22
Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (12).....	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 modificado com o emprego das modalidades terapêuticas disponíveis. A conduta terapêutica geral para os tumores neuroepiteliais do cérebro mais comuns no adulto, os gliomas, foi estabelecida pelo Ministério da Saúde.(1)

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)

1.1 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.

Cirurgia

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 citorredução 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 evitar o menor dano possível à estrutura do cérebro. O sistema de localização com Neuronavegação é um sistema 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.

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.

Tecnologia Alternativa

Estereotaxia (do grego, stereos, sólido, de três dimensões; taxis, disposição, posicionamento) significa localização tridimensional orientada. Desde 1949, Leksell introduziu o sistema do centro do arco, que passou a ser utilizado na maioria dos aparelhos desenvolvidos posteriormente.(6)

Neste sistema a agulha avança ao longo do raio de um arco ao qual o cursor da agulha está fixado; esta agulha com o comprimento do raio do arco atinge sempre o centro deste arco quando introduzida a partir de qualquer posição do cursor no arco.

Neurocirurgia estereotáxica significa atingir uma área do encéfalo, previamente definida por suas coordenadas tridimensionais. Ela é realizada por meio de um aparelho de orientação geométrica, fixado na cabeça, que possibilita direcionar um instrumento até o alvo visado.

Esse recurso tecnológico resultou da integração da cirurgia, dos exames de imagem e dos princípios geométricos para determinar a trajetória da superfície do crânio até o alvo.(6)

O procedimento de estereotáxica com uso de arco estereotáxico, compreende os seguintes passos:

1- Estabelecimento do espaço estereotáxico

A fixação do aro estereotáxico no crânio é realizada por meio de quatro pinos metálicos que se apoiam na tabua externa do crânio.

O aro estereotáxico é fixado à mesa do aparelho tomográfico por meio de adaptador próprio.

2- Tradução do alvo em coordenadas

São realizados cortes tomográficos paralelos ao aro e é escolhido o corte no qual o alvo aparece. Suas coordenadas (X, Y e Z) em relação às marcas referenciais são obtidas diretamente no tomógrafo.

3- Transferência das coordenadas

Com o paciente no bloco cirúrgico, o arco é adaptado ao aro de acordo com as coordenadas X, Y, Z do alvo. Assim, o centro do arco coincide com o alvo selecionado. A seguir são escolhidos os ângulos A e B que definem o local de entrada no crânio e a trajetória do instrumento.

4- Atingimento do alvo com os instrumentos

Realiza-se a trepanação (orifício no crânio) com anestesia local. A duramater é aberta em cruz e é realizada a coagulação puntiforme do córtex no ponto de penetração do instrumento. Este é introduzido até o alvo.

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 biópsia de encéfalo
I - Intervenção	Neuronavegação
C - Comparador	Arco estereotáxico
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 biópsia de encéfalo podem se beneficiar da Neuronavegação?

3.2. Critérios De Elegibilidade

3.2.1. Pacientes

Pacientes submetidos a procedimento neurocirúrgicos:

- Biópsia de encéfalo

3.2.2. Intervenção

Neuronavegação (sem arco estereotáxico)

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

Estereotaxia com arco estereotáxico; 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
Q2- Pacientes a serem submetidos a neurocirurgia para	((((((("Brain Neoplasms"[Mesh]) OR Brain neoplasms) OR Brain Cancer) OR Brain Tumor) OR Cancer of Brain) OR Neoplasms, Brain)))) AND	('brain tumor'/exp OR 'brain tumor' OR 'brain neoplasms diagnosis'/exp OR 'brain neoplasms diagnosis' OR 'brain neoplasms therapy'/exp OR	#1 MeSH descriptor: [Brain Neoplasms]

Questão Clínica	PUBMED	EMBASE	Cochrane Library
biópsia de tumor cerebral podem se beneficiar da neuronavegação?	((((((((("Image-Guided Biopsy"[Mesh]) OR Biopsies, Image-Guided) OR Biopsy, Image-Guided) OR Image Guided Biopsy) OR Imaging Guided Biopsy) OR Biopsies, Imaging Guided) OR Biopsy, Imaging Guided) OR Guided Biopsies, Imaging) OR Guided Biopsy, Imaging)))) AND (((((((("Neuronavigation"[Mesh] OR Frameless Stereotaxy OR Stereotaxy, Frameless)))) OR (("Surgery, Computer-Assisted"[Mesh]) OR Computer-Assisted Surgeries)))	'brain neoplasms therapy' OR 'brain neoplasms pathology'/exp OR 'brain neoplasms pathology') AND (('image guided biopsy'/exp OR 'image guided biopsy' OR (('imaging'/exp OR imaging) AND guided AND ('biopsy'/exp OR biopsy))) AND [embase]/lim OR 'brain biopsy') AND ('neuronavigation'/exp OR 'neuronavigation' OR (frameless AND ('stereotaxy' OR '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	explode all trees #2 MeSH descriptor: [Biopsy] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Neuronavigation] explode all trees #4 #1 AND #3 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 (7) 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, 320 referências foram triadas. Dessas, 44 foram lidos na íntegra, pela leitura de seu texto completo. No total, 4 estudos foram incluídos para responder as questões clínicas sobre os benefícios da neuronavegação em biópsia de encéfalo. 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
169	150	1	14	306	44	4

A busca nas bases de dados PubMed, EMBASE e Cochrane Library por estudos que contemplassem os critérios de inclusão identificou 320 referências. Após a remoção das duplicatas, 306 referências foram triadas por meio da leitura dos títulos e resumos. Desses 44 estudos foram elegíveis para leitura completa, sendo 40 excluídos (intervenção não era objeto de estudo (n: 15); população não era elegível (n: 4); desfecho não era de interesse (intermediários) (n: 1); observacionais retrospectivos (n: 10); série ou relatos de casos (n: 10)).

No total, quatro ensaios clínicos randomizados foram considerados elegíveis.(8–11)

3.3.2 Descrição dos estudos

No total foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados unicêntricos envolvendo 165 pacientes submetidos à biópsia cerebral.

O ensaio clínico randomizado de **Georgiopoulos et al. (2017)**(10) analisou a eficácia, duração do procedimento, segurança e duração de permanência hospitalar da biópsia sem arco estereotáxico guiado pelo sistema de neuronavegação StealthStation S7 comparado à biópsia estereotáxica padrão em 56 pacientes para quem nenhum diagnóstico conclusivo poderia ser alcançado de forma não invasiva e que tivessem lesões envolvendo áreas profundas e eloquentes, lesões multifocais ou lesões para os quais craniotomia e remoção de lesão não fossem indicadas, ou fossem candidatas fracas à craniotomia (> 80 anos de idade e / ou com comorbidades graves).

Bradac et al. (2017)(8) conduziram um ensaio clínico randomizado unicêntrico com 53 pacientes com patologias cerebrais e indicações para biópsia cerebral. Os pacientes foram randomizados entre o grupo que submeteram a biópsia com arco estereotáxico e aqueles que foram submetidos a biópsia sem arco estereotáxico guiado pelo sistema de neuronavegação VarioGuide. O objetivo primário deste estudo foi determinar a acurácia e desempenho diagnóstico da BNV comparado à BE.

Abid et al. (2015)(11) conduziram um ensaio clínico randomizado com 70 pacientes (35 pacientes foram submetidos a biópsia aberta e 35 pacientes foram submetidos biópsia guiada por neuronavegação

(Medtronic Stealth-Station Treon Plus)) para comparar o rendimento diagnóstico em termos de amostra tecidual adequada e morbidade em termos de complicações pós-operatórias.

O ensaio clínico randomizado de **Czyz et al. (2014)**(9) comparou a eficácia e segurança da Ressonância Magnética Intraoperatória de baixo campo (iMRI) versus biópsia sem arco estereotáxico guiado pelo sistema de neuronavegação VarioGuide. O estudo incluiu 42 participantes com tumores cerebrais. O objetivo primário do estudo foi avaliar a taxa de complicações pós-operatórias e rendimento diagnóstico, além do tempo de internação hospitalar e duração dos procedimentos.

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi considerado moderado em três estudos(9–11) e em um estudo o risco de viés foi considerado baixo.(8)

As características dos estudos e dos participantes estão descritas na Tabela 4 e Tabela 5.

Tabela 4. Características dos ensaios clínicos randomizados que compararam a biópsia guiada por neuronavegação

Autor, ano	Tipo de estudo	População de estudo	Descrição da intervenção	Descrição do comparador	Período de estudo	Avaliação do risco de viés
Georgiopoulos et al. 2017	Ensaio clínico randomizado pragmático, unicêntrico	Pacientes com nenhum diagnóstico conclusivo que poderia ter sido alcançado de forma não invasiva; que envolviam lesões profundas e áreas eloquentes, ou lesões multifocais, ou lesões para as quais a craniotomia não foi considerada indicada, ou candidatos com condições ruins para craniotomia	Biópsia com neuronavegação (BNV) (n:28) Biópsia cerebral sem arco estereotáxico com sistema de neuronavegação (StealthStation S7, MedtronicInc, Minneapolis, MN, USA).	Biópsia cerebral guiada por estereotaxia (BE) (n:28) Cosman-Roberts-Wells frame (Integra Radionics, Burlington, Massachusetts, United States)	Janeiro/2012 a dezembro/2014	Moderado: viés de seleção (cálculo da amostra e sigilo de alocação não descritos)); viés de performance (somente 1 cirurgião e vários cirurgiões analisaram as biópsias); amostra pequena
Bradac et al. 2017	Ensaio clínico randomizado, unicêntrico	Pacientes com mais de 18 anos e com patologias cerebrais com indicações para biópsia	Biópsia com neuronavegação (BNV) (n:27) Biópsia cerebral sem arco estereotáxico com sistema de neuronavegação VarioGuide (Brainlab AG, Feldkirchen, Alemanha)	Biópsia cerebral guiada por estereotaxia (BE) (n:26) (Cosman-Roberts-Wells framePrecision Arc, Integra NeuroSciences, NJ, USA)	Março/2014 a outubro/2015	Baixo risco de viés Amostra pequena
Abid et al. 2015	Ensaio clínico randomizado, unicêntrico	Pacientes com tumores cerebrais supratentoriais com: - Lesões de massa que se encontram em uma profundidade não menos de 3 cm e não mais que 5 cm no ponto mais superficial. - Lesões de massa menores que 3 cm de tamanho, se fossem superficiais	Biópsia com neuronavegação (BNV) (n:35) Biópsia sem arco estereotáxico com sistema de neuronavegação (Medtronic Stealth-Station Treon Plus Navigation System)	Biópsia aberta (BA) (n:35) Biópsia aberta com uso de ressonância magnética e tomografia computadorizada	1ano e 6 meses	Moderado: viés de relato (não mensuraram desfechos considerados importantes; outros vieses (baixa qualidade de relato)); amostra pequena
Czyz et al. 2014	Ensaio clínico randomizado, unicêntrico	Pacientes com tumores cerebrais	Biópsia com neuronavegação (BNV) (n:21) Biópsia cerebral sem arco estereotáxico com sistema de neuronavegação VarioGuide (StealthStation, Medtronic Navigation, Louisville, CO, USA)	Ressonância Magnética Intraoperatória de baixo campo (iMRI) (n:21) PoleStar N20 iMRI system (Medtronic Navigation, Louisville, CO, USA)	Junho/2009 a agosto de 2012	Moderado risco de viés: viés de seleção (sigilo de alocação); amostra pequena

BNV: biópsia guiada por neuronavegação; BE: biópsia guiada por estereotaxia; BA: biópsia aberta; iMRI: Ressonância Magnética Intraoperatória de baixo campo; NR: não reportado; DP: desvio padrão.

Tabela 5. Características dos participantes dos ensaios clínicos randomizados que compararam biópsia com neuronavegação.

Autor, ano	Intervenção	Comparador	N participantes Neuronavegação	N participantes Comparador	Idade, anos Média (DP) Neuronavegação	Idade, anos Média (DP) Comparador	n (%) sexo masculino Neuronavegação	n (%) sexo masculino Comparador
Georgiopoulos et al. 2017	BNV	BE	28	28	57.9 (12.9)	59.9 (14.2)	NR	NR
Bradac et al. 2017	BNV	BE	27	26	62 (10)	58 (18)	17 (63%)	16 (61.5%)
Abid et al. 2015	BNV	BA	35	35	40.2 (6.1)	38.1 (5.1)	22 (62.8 %)	21 (60)
Czyz et al. 2014	BNV	iMRI	21	21	55 (15)	52 (17)	57%	67%

BNV: biópsia guiada por neuronavegação; BE: biópsia guiada por estereotaxia; BA: biópsia aberta; iMRI: Ressonância Magnética Intraoperatória de baixo campo; NR: não reportado; DP: desvio padrão.

3.3.3 Descrição dos resultados segundo desfecho

Os resultados serão relatados por tipo de desfecho.

A) Rendimento diagnóstico

Os quatro ensaios clínicos randomizados(8–11) que avaliaram a neuronavegação compararam o rendimento diagnóstico (probabilidade de um procedimento fornecer as informações necessárias para estabelecer um diagnóstico) (Tabela 6). O rendimento diagnóstico variou de 89.3% a 95% no grupo que foram submetidos à biópsia sem arco estereotáxico guiada pelo sistema de neuronavegação.

Em relação ao rendimento diagnóstico, a biópsia com neuronavegação demonstrou não apresentar diferenças estatisticamente significantes quando comparado à biópsia com estereotaxia ou com biópsia aberta ou com ressonância magnética intraoperatória de baixo campo (Tabela 6).

Tabela 6. Rendimento diagnóstico dos ensaios clínicos que compararam a biópsia com neuronavegação.

Desfecho	Georgiopoulos et al. 2017			Bradac et al. 2017			Abid et al. 2015			Czyz et al. 2014		
	BNV (28)	BE (28)	Valor de p	BNV (27)	BE (26)	Valor de p	BNV (35)	BA (35)	Valor de p	BNV (21)	iMRI (21)	Valor de p
Rendimento diagnóstico (%)	89.3%	85.7%		92.5%	96.1%		94.29%	88.58%		95%	95%	
Resultados sem diagnósticos (n)	3 (10.7%)	4 (14.3%)	1.0 (NS)	2 (7.5%)	1 (3.9%)	1.0 (NS)	2 (5.71%)	4 (11.42%)	0.673	1 (5%)	1 (5%)	1.0 (NS)

BNV: biópsia guiada por neuronavegação; BE: biópsia guiada por estereotaxia; BA: biópsia aberta; iMRI: Ressonância Magnética Intraoperatória de baixo campo; Valor de p intervenção versus comparador.

B) Duração dos procedimentos

O tempo médio total do procedimento (incluindo o tempo de preparação e operação) foi reportado em três estudos.(8–10) A biópsia com neuronavegação consumiu menos tempo de procedimento e foi estatisticamente superior a todos os comparadores (biópsia com estereotaxia e iMRI) quando comparado o tempo médio total do procedimento (Tabela 7).

Tabela 7. Desfechos relacionados à duração dos procedimentos.

Autor, ano	Grupo	Tempo médio de preparação	Tempo médio de operação	Tempo médio total do procedimento em minutos (SD)
Georgiopoulos et al. 2017	BNV	20.4 (6.3)	58.7 (18.4)	79.1 (22.7)
	BE	29.6 (5.9)	48.1 (13.8)	111.3 (17.2)
	Valor de p BNV vs. BE	0.01 (S)	0.22 (NS)	0.001 (S)

Autor, ano	Grupo	Tempo médio de preparação	Tempo médio de operação	Tempo médio total do procedimento em minutos (SD)
Bradac et al. 2017	BNV	NR	59 (31)	59 (31)
	BE	NR	47 (26)	84 (27)
	Valor de p BNV vs. BE	NR	0.140 (NS)	0.003 (S)
Czyz et al. 2014	BNV	34 (20)	44 (20)	78 (29)
	iMRI	53 (22)	60 (26)	111 (24)
	Valor de p BNV vs. iMRI	0.004 (S)	0.024 (S)	<0.001 (S)

BNV: biópsia guiada por neuronavegação; BE: biópsia guiada por estereotaxia; iMRI: Ressonância Magnética Intraoperatória de baixo campo; NR: não reportado; S: diferenças estatisticamente significantes, $p < 0.05$; NS: diferenças estatisticamente significantes, $p > 0.05$; Valor de p intervenção versus comparador.

No estudo de **Georgiopoulos et al**(10), o tempo médio total do procedimento no grupo submetido à biópsia com neuronavegação foi, em média, de 79.1 minutos comparado com a média de 111.3 minutos da biópsia guiada por estereotaxia ($p: 0.001$). Em outro estudo,(8) a duração média total do procedimento utilizando a biópsia com neuronavegação também foi estatisticamente inferior à biópsia guiada por estereotaxia (59 vs. 84 minutos) ($p: 0.003$). No estudo de **Czyz et al.**,(9) o tempo médio total do grupo submetido à biópsia com neuronavegação foi de 78 minutos, sendo significativamente inferior ao grupo submetidos à biópsia guiada por estereotaxia (111 minutos; $p < 0.001$).

O tempo médio de preparação foi reportado em dois estudos. No estudo de **Georgiopoulos et al.**,(10) o tempo médio gasto com a preparação para biópsia com neuronavegação foi de 20.4 minutos, sendo significativamente inferior ao tempo médio de 29.6 minutos para preparação com a biópsia guiada por estereotaxia. O tempo total gasto dentro da sala de operação (82.1 ± 22.4 vs. 79.1 ± 22.7 minutos; $p: 0.75$) não diferiu significativamente entre os grupos. No estudo de **Czyz et al.**,(9) o tempo gasto na preparação iMRI foi cerca de 19 minutos a mais que o tempo gasto com biópsia com neuronavegação ($p: 0.004$).

O tempo médio de operação foi relatado em três estudos.(8–10) Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes em relação ao tempo médio de operação entre a biópsia com neuronavegação e biópsia guiada por estereotaxia em dois estudos ($p > 0.05$). Quando comparado com iMRI, o tempo médio de operação gasto com a biópsia com neuronavegação foi significante menor ($p: 0.024$).

O estudo de **Abid et al.**(11) não reportou desfechos relacionados à duração dos procedimentos.

c) Duração da internação hospitalar

Três estudos reportaram desfechos relacionados à duração da internação hospital (13, 14, 16). No estudo de **Georgiopoulos et al.**,(10) o tempo de internação pós-operatório no grupo da submetido à biópsia com

neuronavegação foi, em média, de 2 dias (DP: 1.5) ou mediana de 1.5 dias e, no grupo que recebeu biópsia guiada por estereotaxia, foi em média 2.5 dias (DP: 3.0) ou mediana de 1 dia, sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p:0.66$). O estudo de **Bradac et al.**(8) reportou somente a média do tempo total de internação (pré e pós-operatório) dos dois grupos (4.0 dias (DP: 1.7)).

O tempo mediano de internação total (pré e pós-operatório) foi de 7 dias com intervalo interquartil (IQ) de 3 dias no grupo com biópsia com neuronavegação, enquanto no grupo de biópsia guiada por estereotaxia foi de 5 dias (IQ: 5), mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p: 0.16$). O tempo de internação pós-operatório foi similar nos dois grupos (2 (IQ:3) vs. 2 (IQ:4), $p: 1.0$).

Cabe ressaltar que, apesar da ausência de significância estatística nos estudos, a média incremental de internação variou entre 1 e 3 dias, o que é um dado importante do ponto de vista econômico.

D) Morbidade neurológica

Todos os ensaios clínicos incluídos reportaram o desfecho morbidade neurológica (em termos de deterioração neurológica ou complicações pós-operatórias).(8–11) O percentual de morbidade neurológica encontrado foi baixo e sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p>0.05$). Não foram relatadas mortes relacionadas aos procedimentos nesses estudos (Tabela 8).

Tabela 8. Morbidade neurológica reportada nos ensaios clínicos randomizados.

Desfecho	Georgiopoulos et al. 2017			Bradac et al. 2017			Czyz et al. 2014			Czyz et al. 2014		
	BNV (28)	BE (28)	Valor de <i>p</i>	BNV (27)	BE (26)	Valor de <i>p</i>	BNV (35)	BA (35)	Valor de <i>p</i>	BNV (21)	iMRI (21)	Valor de <i>p</i>
Morbidade neurológica	1 (3.6%)	1 (3.6%)	NS	1 (3.7%)	0	NS	1 (2.85%)	2 (5.71%)	NS	0	0	NS

BNV: biópsia guiada por neuronavegação; BE: biópsia guiada por estereotaxia; iMRI: Ressonância Magnética Intraoperatória de baixo campo; NR: não reportado; S: diferenças estatisticamente significantes, $p < 0.05$; NS: diferenças estatisticamente significantes, $p > 0.05$; Valor de *p* intervenção versus comparador.

E) Complicações e outros desfechos de segurança

Os estudos demonstraram um bom perfil de segurança dos procedimentos analisados, sem diferenças significantes entre as abordagens.(8–11)

No estudo de **Bradac et al.**,(8) os pacientes submetidos à biópsia com neuronavegação relataram ter um desconforto geral significativamente menor do que paciente submetidos à biópsia guiada por estereotaxia (Tabela 9).

Tabela 9. Complicações reportadas nos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Autor, ano	Georgiopoulos et al. 2017			Bradac et al. 2017			Abid et al. 2015			Czyz et al. 2014		
Grupo (n)	BNV (28)	BE (28)	Valor de p	BNV (n:27)	BE (n:26)	Valor de p	BNV (35)	BA (35)	Valor de p	BNV (21)	iMRI (21)	Valor de p
Complicação hemorrágica (n)	4	3	NR	1	0	1.0 (NS)	0	0	NA	NR	NR	NR
Desconforto antecipado, média (DP)	NR	NR	NR	2.4 (1.3)	3.2 (2.7)	0.207 (NS)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dor geral, média (DP)	NR	NR	NR	1.4 (1.9)	0.9 (1.5)	0.284 (NS)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Desconforto geral, média (DP)	NR	NR	NR	1.2 (0.6)	2.5 (2.1)	0.004 (S)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hematoma (n)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	0	NA	1	0	1.0 (NS)
Infecções (n)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	0	NA	0	0	NA
Edema (n)	1	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pneumocefalia (n)	0	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

BNV: biópsia guiada por neuronavegação; BE: biópsia guiada por estereotaxia; BE: biópsia estereotáxica; iMRI: Ressonância Magnética Intraoperatória de baixo campo; NR: não reportado; S: diferenças estatisticamente significantes, $p < 0.05$; NS: diferenças estatisticamente significantes, $p > 0.05$; Valor de p intervenção versus comparador.

3.3.4 Síntese da evidência

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA DO USO DA NEURONAVEGAÇÃO PARA BIÓPSIA DE ENCÉFALO
Benefício
<p>A realização de biópsia em pacientes com tumores cerebrais, guiada por neuronavegação, reduziu o tempo gasto para a realização do procedimento cirúrgico e para a preparação para a cirurgia, conforme resultados dos estudos que avaliaram esse desfecho. Além disso, a neuronavegação reduziu o desconforto geral dos pacientes. A neuronavegação demonstrou resultados semelhantes em relação às outras alternativas analisadas em relação aos desfechos morbidade, mortalidade e rendimento diagnóstico e necessitou de menores períodos de internação hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none">• A realização de biópsia guiada por neuronavegação tem menor tempo de procedimento cirúrgico total e menor tempo de preparação para cirurgia em comparação à biópsia estereotáxica ou com Ressonância Magnética Intraoperatória.• A realização de biópsia guiada por neuronavegação tem menor tempo cirúrgico em comparação com a Ressonância Magnética Intraoperatória.• Pacientes submetidos à biópsia guiada por neuronavegação relataram menor desconforto geral em comparação com a realização de biópsia estereotáxica.• Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto ao rendimento diagnóstico em relação à biópsia guiada por neuronavegação ou biópsia estereotáxica ou com Ressonância Magnética Intraoperatória. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quanto à morbidade e mortalidade da biópsia com neuronavegação e biópsia estereotáxica ou com ressonância magnética intraoperatória.• Esses achados demonstram que a biópsia por neuronavegação é uma estratégia tão eficaz quanto a abordagem convencional, com diversas vantagens em relação a ela, conforme demonstrado pelos estudos, incluindo uma vantagem econômica, uma vez que demonstrou necessitar de menores períodos de internação hospitalar
Dano
<p>Não foram observadas diferenças no número de complicações neurológicas entre os procedimentos analisados, o que evidencia que a biópsia realizada por neuronavegação é um procedimento seguro.</p>

3.3.5 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (12), 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 (12), 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:

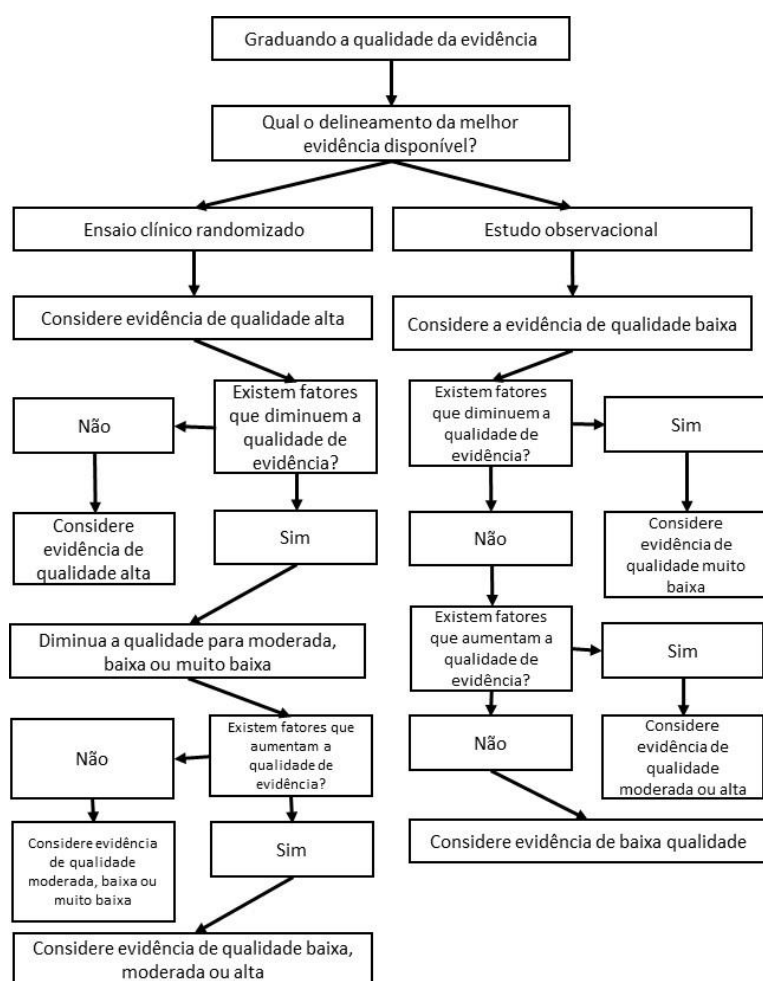


Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (12)

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

Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Rendimento diagnóstico	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração dos procedimentos	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da internação hospitalar	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Morbidade neurológica	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Complicações e outros desfechos de segurança	() Alta (X) Moderada () 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 do tipo biópsia de encéfalo:

- (((((((("Brain Neoplasms"[Mesh]) OR Brain neoplasms) OR Brain Cancer) OR Brain Tumor) OR Cancer of Brain) OR Neoplasms, Brain)))) 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.)))) AND (((((((("Image-Guided Biopsy"[Mesh]) OR Biopsies, Image-Guided) OR Biopsy, Image-Guided) OR Image Guided Biopsy) OR Imaging Guided Biopsy) OR Biopsies, Imaging Guided) OR Biopsy, Imaging Guided) OR Guided Biopsies, Imaging) OR Guided Biopsy, Imaging)))) AND (((("Neuronavigation"[Mesh] OR Frameless Stereotaxy OR Stereotaxy, Frameless)))) OR (("Surgery, Computer-Assisted"[Mesh]) OR Computer-Assisted Surgeries))))

3.4.2 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 7 títulos potencialmente elegíveis foram localizados. 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.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para realização de biópsia de tumores cerebrais, os sistemas modernos de neuronavegação proporcionam a reconstrução de imagens em multiplanos e um planejamento 3D pré e intraoperatório, navegação guiada por imagem intraoperatória em tempo real e localização precisa dos alvos intracranianos, e ainda podem ser combinados com aparelhos sem arco estereotáxico. Na presente revisão sistemática, a realização de biópsia em pacientes com tumores cerebrais guiada por neuronavegação demonstrou reduzir o tempo gasto para a realização do procedimento cirúrgico e o tempo gasto para a preparação para a cirurgia. Além disso, a neuronavegação reduziu o desconforto geral dos pacientes. A biópsia guiada por neuronavegação mostrou ter eficácia e segurança similares às técnicas comparadas (morbidade, mortalidade, rendimento diagnóstico e perfil de segurança).

As realizações de biópsias de encéfalo com o uso de sistemas de neuronavegação demonstraram ser técnicas minimamente invasivas e 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 biópsias de encéfalo, 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. Gusmão SS, Silveira RL, Arantes A. Estereotaxia: evolução, princípios, técnica e indicações. *J Bras Neurocir.* 1998;9(2):56–63.
7. Guyatt G, Rennie D. Diretrizes para utilização de literatura médica: fundamentos para a prática clínica da medicina baseada em evidências. Porto Alegre: Artmed; 2006.
8. Bradac O, Steklacova A, Nebrenska K, Vrana J, de Lacy P, Benes V. Accuracy of VarioGuide Frameless Stereotactic System Against Frame-Based Stereotaxy: Prospective, Randomized, Single-Center Study. *World Neurosurg.* 2017 Aug;104:831–40.
9. Czyż M, Tabakow P, Weiser A, Lechowicz-Głogowska BE, Zub LW, Jarmundowicz W. The safety and effectiveness of low field intraoperative MRI guidance in frameless stereotactic biopsies of brain tumours—design and interim analysis of a prospective randomized trial. *Neurosurg Rev.* 2014 Jan 3;37(1):127–37.
10. Georgiopoulos M, Ellul J, Chroni E, Constantoyannis C. Efficacy, Safety, and Duration of a Frameless Fiducial-Less Brain Biopsy versus Frame-based Stereotactic Biopsy: A Prospective Randomized Study. *J Neurol Surg Part A Cent Eur Neurosurg.* 2018 Jan 12;79(01):031–8.
11. Abid M, Hussain K, Sarwar MA, Shahid S, Ahmed N, Sheikh S. Supratentorial Mass Lesion Biopsy Using Frameless Stereotactic System ; Diagnostic Yield , Surgical Morbidity , and Comparison With Freehand Biopsy. *J Neurol Sci.* 2015;32(3):461–81.
12. 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)