



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
JULIO DE MESQUITA FILHO  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

## **Monitorização do nervo laríngeo recorrente em tireoidectomias. Revisão sistemática e Metanálise.**

**Mestranda:** Tamires Ferreira Siqueira

**Orientador:** Antônio José Maria Cataneo

**Co-orientador:** José Vicente Tagliarini

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Botucatu - SP

Abril/2018

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Relação Anatômica entre a Tireóide e o Nervo Laríngeo Recorrente.....	5
<b>Figura 2.</b> Movimentação normal das Cordas Vocais.....	6
<b>Figura 3.</b> Paralisia das Pregas Vocais.....	7
<b>Figura 4.</b> Tubo de Monitorização Orotraqueal.....	8
<b>Figura 5.</b> Etapas da Neuromonitorização.....	9
<b>Figura 6.</b> Fluxograma da Revisão Sistemática.....	15
<b>Figura 7.</b> Gráfico de floresta da razão de risco para o total de paralisias do NLR por nervos em risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Visualização somente.....	27
<b>Figura 8.</b> Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias transitórias do NLR por nervos em risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Visualização somente.....	28
<b>Figura 9.</b> Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias permanentes do NLR por nervos em risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Visualização somente.....	28
<b>Figura 10.</b> Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias transitórias do NLR por nervos em baixo risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Visualização somente.....	29
<b>Figura 11.</b> Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias permanentes do NLR por nervos em baixo risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Visualização somente.....	30
<b>Figura 12.</b> Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias transitórias do NLR por nervos em alto risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Visualização somente.....	30
<b>Figura 13.</b> Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias permanentes do NLR por nervos em alto risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Visualização somente.....	31
<b>Figura 14.</b> Gráfico de floresta da diferença media de tempo de cirurgia entre o grupo de pacientes submetidos à tireoidectomia com Neuromonitorização comparados ao grupo com Visualização somente do NLR.....	31

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características Demográficas dos pacientes nos estudos incluídos.....	17
<b>Tabela 2.</b> Morbidade Pós-operatória em termos de total de paralisias, transitórias e permanentes do NLR.....	18
<b>Tabela 3.</b> Tempo de Seguimento e Método de Neuromonitorização reportado nos estudos .....	19

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>5</b>
<b>2. OBJETIVO</b>	<b>10</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>11</b>
Critérios para considerar os estudos para esta revisão	11
Estratégia de busca para identificação dos estudos	11
Seleção dos estudos	12
Critérios de inclusão	12
Análise de Subgrupos	13
Extração e gerenciamento de dados	13
Avaliação dos riscos de vieses	13
Quantificação do Efeito da Intervenção	14
Síntese dos resultados	14
Parecer ético	14
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>14</b>
Análise descritiva dos estudos incluídos	20
Efeitos da Intervenção - Desfechos Primários:	27
<b>1. Paralisias do Nervo Laríngeo Recorrente por nervos em risco: Total, Transitória e Permanente</b>	<b>27</b>
1.1 O total de paralisias do NLR	27
1.2 Paralisias transitórias do NLR	27
<b>1.3 Paralisias permanentes do NLR</b>	<b>28</b>
Análise de Subgrupos:	29
<b>1. Paralisias do Nervo Laríngeo Recorrente por nervos em Baixo Risco: Transitórias e Permanentes</b>	<b>29</b>
1.1 Paralisias transitórias do NLR por nervos em baixo risco	29
1.2 Paralisias permanentes do NLR por nervos em baixo risco	29
<b>2. Paralisias do Nervo Laríngeo Recorrente por nervos em Alto Risco: Transitórias e Permanentes</b>	<b>30</b>
2.1 Paralisias transitórias do NLR por nervos em alto risco	30
2.2 Paralisias permanentes do NLR por nervos em alto risco	30
Efeitos da Intervenção - Desfecho Secundário:	31
<b>1. Tempo Médio de Cirurgia (em minutos) entre os Grupos por número de pacientes (Neuromonitorização versus Visualização somente do NLR)</b>	<b>31</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>32</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b>	<b>32</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>33</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A tireoidectomia é indicada pra tratamento de neoplasias benignas e malignas e condições benignas da tiróide como o bócio multinodular e a doença de Graves. Existe uma importante relação anatômica entre a glândula tireóide, artéria tireoide inferior e o nervo laríngeo recorrente (NLR) [1-2] (figura 1). A paralisia das cordas vocais caracteriza-se como uma das principais complicações e sequelas pós-operatórias, causando grande impacto na qualidade de vida do paciente e impacto negativo no trabalho. É a principal causa de processos jurídicos de mal-prática médica após cirurgia de tireóide [5-6].

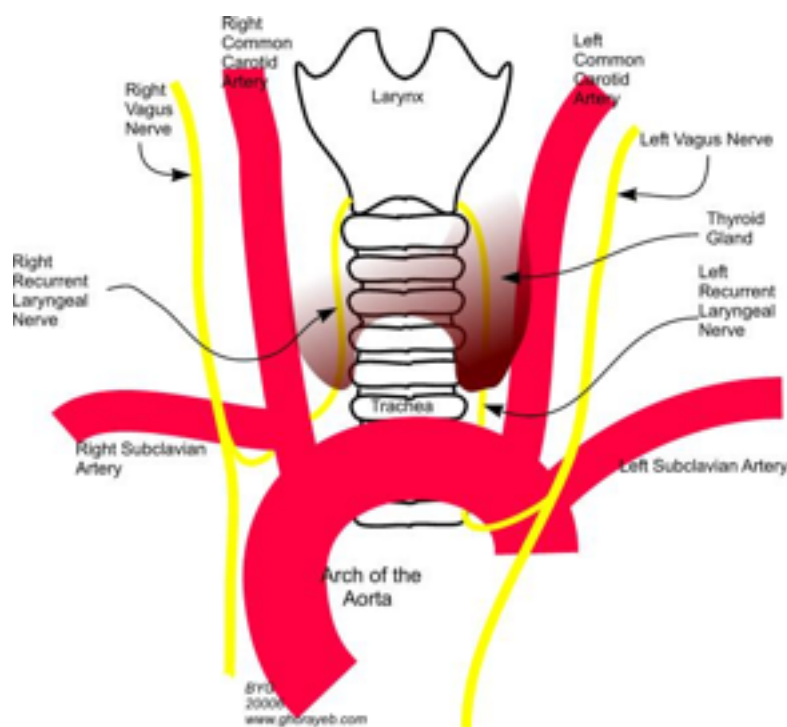


Figura 1: Relação Anatômica entre a Tireóide e o Nervo Laríngeo Recorrente [<http://www.ghorayeb.com/RecurrentLaryngealNerveMONITORING.html>].

A paralisia unilateral de pregas vocais pode causar disfonia e disfagia. Na maioria dos casos, a paralisia é transitória e evoluiu sem sequelas. As paralisias podem se apresentar em posição mediana ou intermediária. Em paralisias medianas ou aprabmedianas pode-se obter a compensação espontaneamente ou com a ajuda de fonoterapia, obtendo melhor fechamento gótico e recuperação da qualidade vocal (figuras 2 e 3).

Em casos mais intensos, onde não se obtém a compensação do fechamento glótico, os sintomas, disfagia e distonia, persistem. Tais pacientes são mais susceptíveis

à pneumonia aspirativa, necessitando de antibioticoterapia, e por vezes, hospitalização. [1,3-4]. Frequentemente existe atraso do retorno ao trabalho e atividades de rotina, representando elevação dos custos ao paciente e piora da qualidade de vida devido a problemas de comunicação, sociais e psicológicos. Pacientes nos quais ocorrem paralisia bilateral das cordas vocais podem apresentar diferentes sintomas. Se as pregas vocais permanecerem paralisadas em posição paramediana ou intermediária causam obstrução da via aérea, podendo ser necessário intubação orotraqueal, cuidados intensivos, traqueostomia e posteriormente, procedimentos cirúrgicos para ampliação da via aérea.



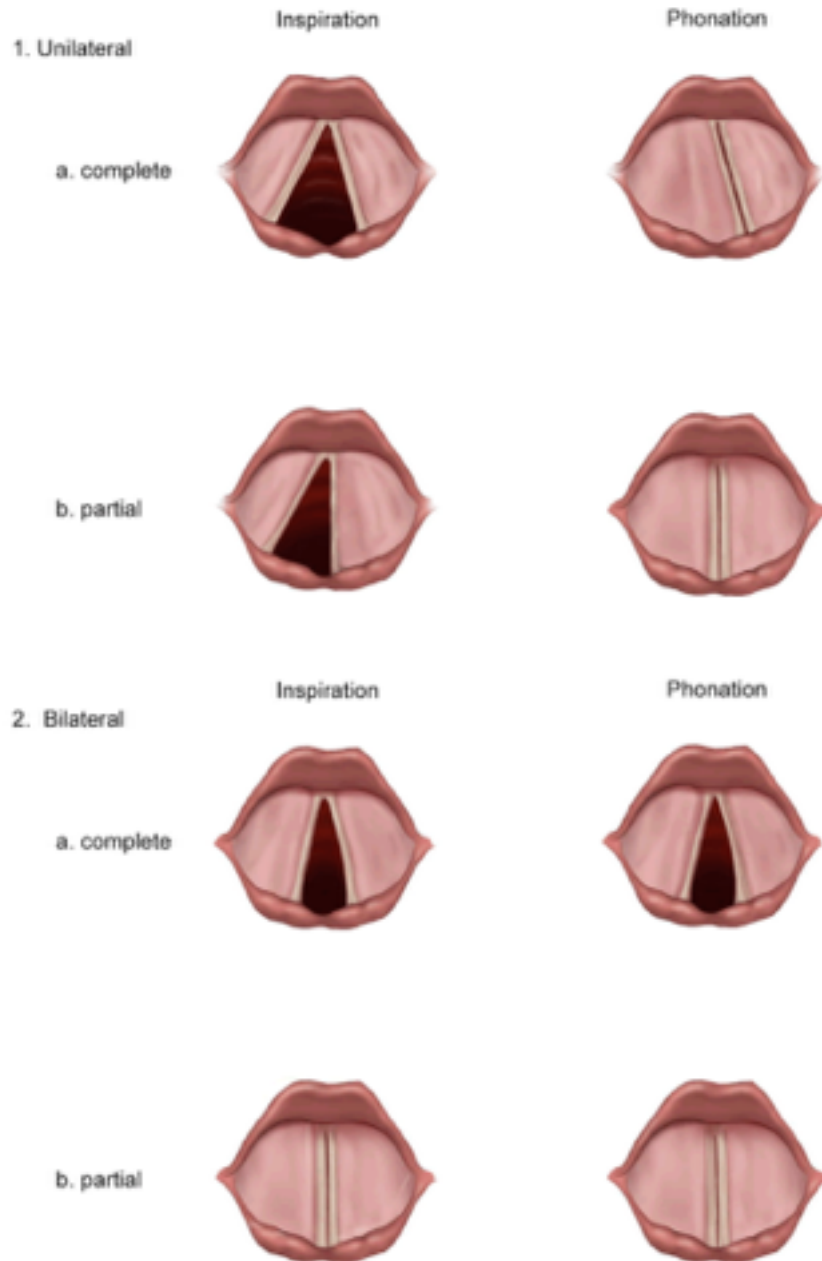
Figura 2: Movimentação normal das Cordas Vocais [11].

A visualização direta do nervo laríngeo recorrente (NLR), durante as cirurgias de tireóide, é considerada o padrão ouro para a prevenção da injúria nervosa e redução do risco de paralisia [5-6]. A identificação anatômica meticulosa não exclui a possibilidade de injúria sendo a incidência de paralisia transitória do NLR de aproximadamente 0,4-12% e paralisia permanente do NLR, 5-6%, por manipulação e tração do nervo [7-9].

Quando os nervos encontram-se sob alto risco de lesão, como em tireoidectomias devido bócio mergulhante, reoperações e carcinoma de tireóide avançados, a paralisia do NLR pode ocorrer mesmo em mãos experientes [9-10]. Sendo assim, a neuromonitorização intraoperatória (IONM) foi proposta como forma de reduzir tal complicação, prevenindo injúrias ao NLR por permitir sua localização antes da visualização direta. Deste modo, a monitorização do NLR durante as cirurgias de tireóide tem por finalidade auxiliar na localização e avaliar a integridade funcional do NLR por meio do estudo da contração da prega vocal, sendo o único método auxiliar que permite avaliar a função neural, facilitar a identificação do nervo e seus ramos. O método possibilita a confirmação dessas estruturas, principalmente nos casos de variações anatômicas, sendo principalmente útil nos casos de reoperações, devido às aderências

entre as estruturas, bem como nas cirurgias em áreas previamente submetidas à radioterapia.

### Recurrent Laryngeal Nerve Palsy



Visual Art © 2011  
The University of Texas  
M. D. Anderson Cancer Center

Figure 4: Laryngoscopic views of different vocal cord palsies.

Figura 3: Paralisia das Pregas Vocais [11].

Atualmente, existem dois métodos de neuromonitorização intraoperatória, intermitente e contínua, ambas são realizadas com a estimulação do Nervo Vago. A

monitorização intermitente não demonstrou redução significativa das taxas de paralisia, devido o fato de que a integridade funcional do NLR não é somente ameaçada pela injúria direta ao nervo (transecção, clipagem ou ligadura), mas também ao trauma indireto como a tração e compressão que ocorrem durante a cirurgia. [11-14]. O método contínuo foi desenvolvido como solução para tal problema, por permitir a monitorização em tempo real [15-18].

A neuromonitorização intraoperatória contínua (C-IONM) compreende à estimulação automática periódica do nervo vago proporcionando avaliação das mudanças na amplitude eletromiográfica, durante a cirurgia. Para tal, é necessária a dissecação do nervo vago no espaço carotídeo e colocação do probe de estimulação sob o nervo. Todos os sistemas atuais de C-IONM empregam o nervo vago para a colocação do eletrodo de estimulação. O impulso excitatório do nervo estimula o músculo vocal e eletrodos localizados na superfície de um tubo endotraqueal captam a resposta dos músculos das pregas vocais ao estímulo, ou sem a utilização do tubo endotraqueal especializado, apenas através do registro gráfico e sonoro da contração muscular do músculo vocal. Um nervo lesado necessitará de maior estímulo que um intacto, permitindo a detecção da injúria [15-18] (figuras 4 e 5).

### Preparação e Intubação

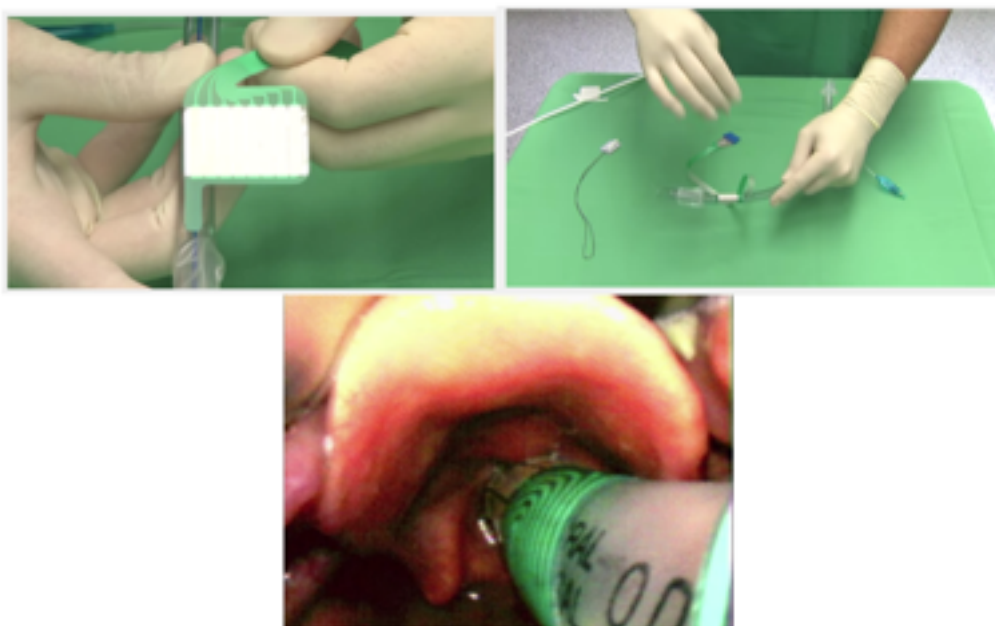


Figura 4: Tubo de Monitorização Orotraqueal [J. Musholt, M.D. Continuous Monitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve - Inomed: [https://www.youtube.com/watch?v=E\\_FYTQKDhpY](https://www.youtube.com/watch?v=E_FYTQKDhpY)].



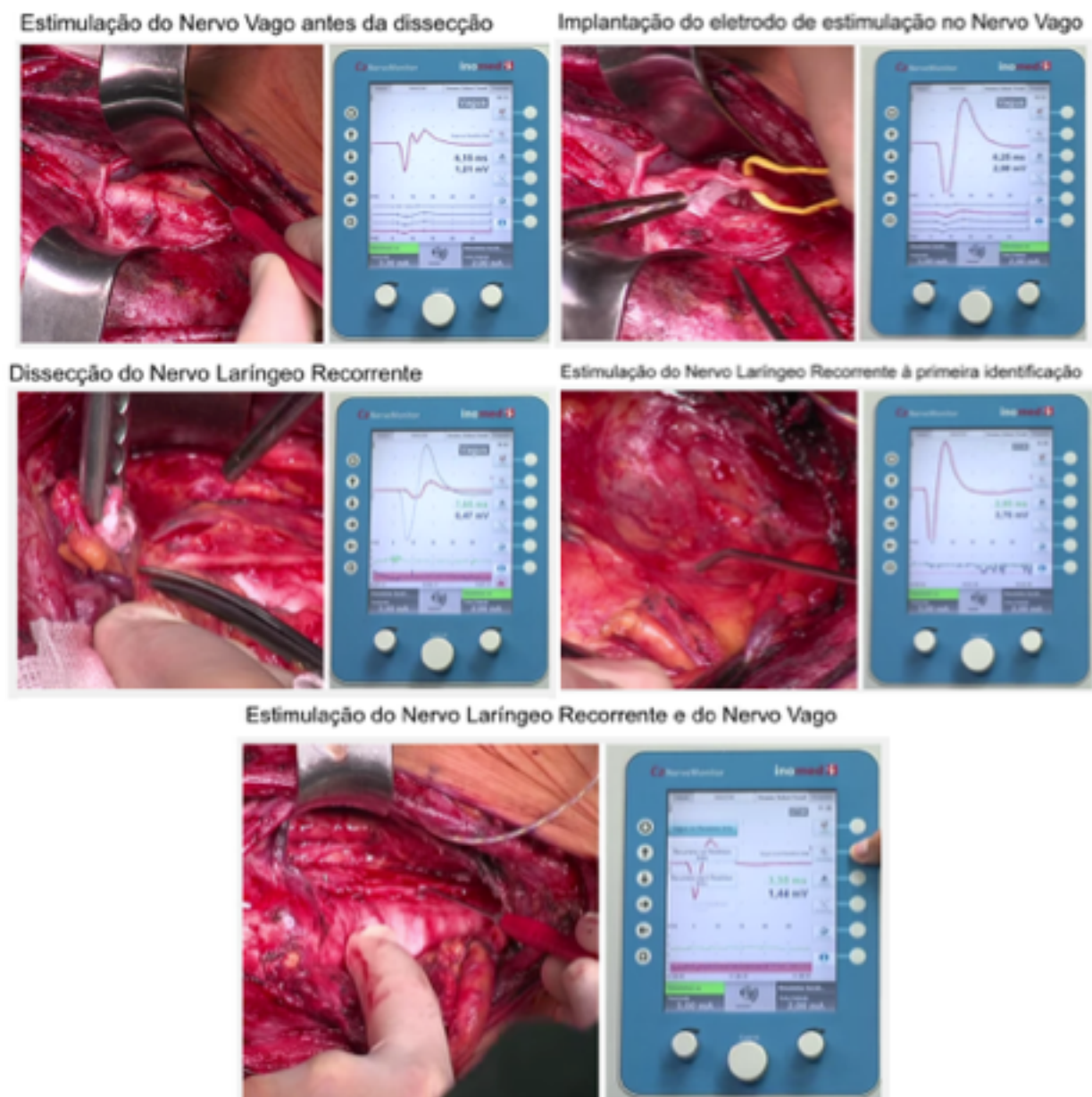


Figura 5: Etapas da Neuromonitorização [Continuous Monitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve - Inomed: [https://www.youtube.com/watch?v=E\\_FYTQKDhpY](https://www.youtube.com/watch?v=E_FYTQKDhpY)].

Questões relacionadas à segurança da estimulação devem ser destacadas, como por exemplo: o trauma direto ao nervo pelo probe de estimulação, o trauma tecidual induzido pela intensidade da estimulação, taxas de estimulação (maiores que as fisiologicamente toleradas), duração da estimulação (fadigabilidade) e os efeitos sistêmicos das estimulação do Nervos Vago (arritmias, alterações hemodinâmicas e dos padrões respiratórios pela estimulação do sistema nervoso autônomo) [18-19].

Estudos comparando a incidência de paralisias das pregas vocais usando a neuromonitorização do NLR versus visualização do mesmo durante tireoidectomia não obtiveram diferença estatística significativa [20-22].

Além dos vieses relacionados à segurança da técnica, o alto custo dos aparelhos de monitorização, tempo operatório, fatores anestésicos, entre outros, compõem os principais fatores para a não ampliação do método como rotina nas cirurgias de tireóide. Destaca-se também a necessidade de treinamento do cirurgião para realização da técnica. De fato, o cirurgião pode provocar consequências não intencionais devido a técnica inapropriada, curva de aprendizado incompleta, não aplicação da metodologia padronizada ou pouca experiência [18]. De acordo com a recomendação da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, o cirurgião especialista tem autonomia para utilizar a monitorização do NLR sempre que julgar necessário, não sendo obrigatória sua utilização sistemática. O conhecimento preciso da anatomia mantém-se como base para a realização de uma cirurgia segura e não pode ser substituída pela neuromonitorização intra-operatória [23].

Encontramos apenas três revisões sistemáticas que reuniam os resultados da análise de estudos comparando a Neuromonitorização (NMT) do Nervo Laríngeo recorrente versus a Visualização somente (VS) do mesmo [20,21,22]. Considerando-se escassez de pesquisas comparando as duas técnicas e a necessidade de atualização dos dados na literatura, faz-se imprescindível a realização de um grande estudo de revisão sistemática e meta-análise, incluindo o maior número possível de pacientes em estudos comparativos.

## **2. OBJETIVO**

Determinar se o uso da neuromonitorização do nervo laríngeo recorrente durante tireoidectomias realmente apresenta benefícios comparado à técnica convencional de visualização somente do nervo durante a cirurgia, especialmente em termos de redução da incidência de paralisia de prega vocal, seja transitória ou permanente.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### **Critérios para considerar os estudos para esta revisão**

**Tipos de estudos:** ensaios clínicos randomizados, estudos controlados, ou estudos observacionais que comparem a incidência de paralisias de pregas vocais em pacientes submetidos à tireoidectomia com neuromonitorização no nervo laríngeo recorrente versus visualização somente do mesmo.

**Participantes:** pacientes submetidos a tireoidectomia.

**Intervenção:** Neuromonitorização do N. lar. recorrente

**Controle:** Visualização somente do NLR

**Desfechos avaliados:**

**Desfecho primário:** Paralisia de pregas vocais, transitórias e permanentes

**Desfecho secundário:** Tempo de cirurgia

**Análise de Subgrupos:** Paralisias de pregas vocais em grupos de alto risco e baixo risco

#### **Estratégia de busca para identificação dos estudos**

Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências e Saúde) via PUBMED, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCOPUS, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); e fontes adicionais de ensaios publicados e não publicados.

Os estudos foram avaliados por critérios de seleção, considerados primeiramente pelo título e resumo, identificados na busca inicial, realizados por dois pesquisadores, de forma independente e cega, e num segundo momento a avaliação do texto completo. As divergências sobre os artigos selecionados para a leitura foram resolvidas por consenso entre todos os autores.

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca no descritor Medical Subject Headings Section (MeSH) do PUBMED/MEDLINE: (Laryngeal Nerve **or** Nerve, Laryngeal **or** Nerves, Laryngeal **or** Laryngeal Nerve, Superior **or** Laryngeal Nerves, Superior **or** Nerve, Superior Laryngeal **or** Nerves, Superior Laryngeal **or** Superior Laryngeal Nerve **or** Superior Laryngeal Nerves) **and** (Monitoring) **and** (Thyroidectomy **or** Thyroidectomies).

## **Seleção dos estudos**

Inicialmente os estudos foram agrupados, e removidos os artigos duplicados. Foram examinados os títulos e resumos para remover os artigos irrelevantes, e recuperados textos na íntegra dos artigos potencialmente relevantes. Foram examinados os textos completos para avaliação dos critérios de elegibilidade. Dois revisores agindo de forma independente decidiram sobre a inclusão ou exclusão de estudos, com base nos formulários de inclusão e exclusão pré-definidos. Para resolver quaisquer divergências foi realizada discussão, se isso não resultou em consenso, a opinião do terceiro autor foi decisiva. Foram documentadas as razões para a exclusão de qualquer artigo.

## **Critérios de inclusão**

Para serem incluídos na meta-análise, os estudos deveriam atender os seguintes critérios: comparação das características e desfechos pós-operatórios em pacientes adultos (maiores de 18 anos), não gestantes, submetidos à tireoidectomia (total ou parcial) com Neuromonitorização do Nervo Laríngeo Recorrente versus a Visualização somente do mesmo; poderiam ser apenas estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos) , ou ensaios clínicos randomizados; escritos em língua portuguesa ou inglesa, deveriam apresentar laringoscopia pré-operatória e pós-operatória ou, nesta última, se o paciente apresentasse sintomas de mudança na voz ou rouquidão após a cirurgia, de acordo com cada protocolo dos estudos; a técnica cirúrgica a ser empregada deveria ser a convencional (lateral ou mediana, com incisão de Kocher).

Quanto à análise dos desfechos, todos os estudos incluídos deveriam apresentar o número de total de paralisias por paciente nos dois grupos (Neuromonitorização X Visualização somente do NLR), especificando as paralisias em transitórias (aquelas que se resolvem em 6 a 12 meses, recuperando totalmente a função motora do nervo e movimento da prega vocal) e permanentes; como desfechos secundários considerou-se o tempo de cirurgia e o número de paralisias total, transitórias e permanentes do NLR por subgrupos (alto risco e baixo risco).

Em determinados trabalhos, os pacientes que apresentavam paralisia prévia de prega vocal, seja por extensão da doença ou por procedimento cirúrgico prévio não foram excluídos das análises, porém para contabilização e análise estatística final do número de paralisias pós-operatórias nos grupos de intervenção (Neuromonitorização) e controle (Visualização somente do NLR), tais nervos foram excluídos.

Os estudos não foram incluídos na meta-análise caso não preenchessem os critérios de inclusão, caso fosse impossível de calcular as variáveis isoladamente, ou se não fossem reportados os desvios-padrão e intervalos de confiança dos parâmetros testados.

### **Análise de Subgrupos**

Para a análise de subgrupos considerou-se que em reoperações, doenças malignas avançadas ou com necessidade de dissecação do compartimento central (esvaziamento cervical nível VI), casos de bócio de grande volume (maiores que 100 cm<sup>3</sup>), bócio retroesternal e tireotoxicose (doença de Graves) a cirurgia ter caráter de alto risco para lesão do nervo Laríngeo Recorrente e, conseqüente maior risco de paralisia de prega vocal pós-operatória. Enquanto, em pacientes com doença maligna em estadio precoce, glândulas de pequeno volume, bócio multinodular atóxico e nódulos tireoidianos solitários, a tireoidectomia representa-se como baixo risco para lesão do nervo.

### **Extração e gerenciamento de dados**

Foram extraídos detalhes dos estudos elegíveis e resumidos usando uma folha de extração de dados específica para esta revisão. Este resumo contém as características basais dos participantes, intervenções, inclusão do número de participantes, medidas de desfechos e a duração do acompanhamento. Dois revisores extraíram de forma independente todos os dados relativos às intervenções estudadas. Quaisquer divergências foram resolvidas por discussão.

### **Avaliação dos riscos de vieses**

Foi planejado que se fosse encontrado ensaio clínico randomizado (ECR), dois autores avaliariam independentemente o risco de viés de cada estudo. Eventuais desacordos seriam resolvidos por consenso ou com a consulta de uma terceira parte. Se fossem encontrados somente estudos observacionais não seriam feitas as avaliações dos riscos de viés devido à inexistência de consenso para aplicação desta avaliação nestes estudos, mas seriam considerados passíveis de vieses e sujeitos ao efeito de confundidores.

## **Quantificação do Efeito da Intervenção**

Desfechos dicotômicos foram apresentados como razão de risco com o seu correspondente intervalo de confiança (IC) a 95%. Para os desfechos contínuos foram analisadas as diferenças de média com o correspondente IC a 95%.

## **Síntese dos resultados**

Para os desfechos com baixa heterogeneidade ( $I^2 < 40\%$ ), foi utilizado um modelo de efeito fixo de acordo com o método de Mantel-Haenszel de metanálise (Mantel 1959). Para os desfechos com heterogeneidade alta foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios. A análise foi feita com o programa Cochrane 5.3. Os desfechos analisados foram considerados com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os resultados foram sumarizados com auxílio do gráfico de floresta no qual cada linha horizontal representa um estudo incluído. O efeito estimado é representado por um quadrado e o tamanho do quadrado corresponde ao peso do estudo em questão. A estimativa do efeito combinado é representada por um diamante localizado na base do gráfico. Para quantificar as inconsistências dos estudos empregados na metanálise foi utilizado o teste de heterogeneidade  $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$ , sendo Q o qui-quadrado e, df (degree of freedom) o grau de liberdade. Foi considerada presença de heterogeneidade substancial quando  $I^2 > 75\%$ . Neste caso, a variabilidade nas estimativas e efeito podem ser frutos da heterogeneidade ao invés de erro amostral [24], sendo imprópria a realização da metanálise.

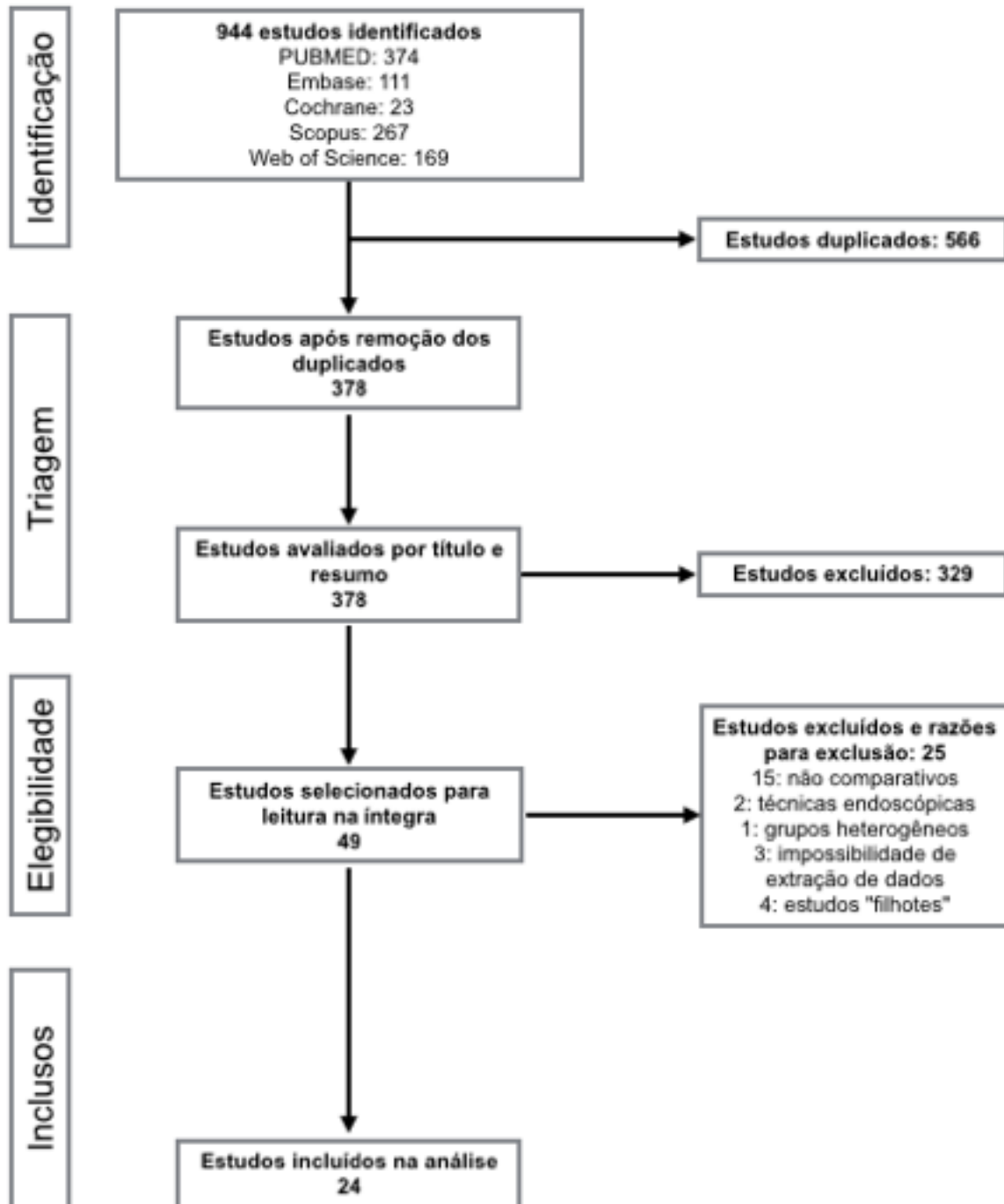
## **Parecer ético**

O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) e obteve dispensa de parecer ético, por se tratar de revisão sistemática.

## **4. RESULTADOS**

Resultados da pesquisa: As pesquisas realizadas nas bases eletrônicas para detecção bibliográfica dos objetivos deste trabalho foram realizadas dia 16/09/2016, fornecendo 944 artigos, colhidos nas bases PUBMED (374), EMBASE (111), Web of Science (169), LILACS (0), Scopus (267) e Cochrane (23). Após exclusão das duplicatas

restaram 378 artigos. Verificou-se, após análise inicial dos respectivos títulos e resumos, que 329 artigos não se encaixavam no objetivo do trabalho para a leitura completa do texto. Quarenta e nove estudos foram eleitos para leitura completa de seus textos. (figura



6)

Figura 6: Fluxograma da Revisão Sistemática

Vinte e cinco estudos foram excluídos: quinze estudos não eram comparativos, quatorze deles apenas com resultados do grupo de Neuromonitorização e um, com resultados somente do grupo de Visualização do NLR; dois estudos utilizaram-se de técnicas operatórias minimamente invasivas com auxílio endoscópico (MVAT); um estudo apresentava heterogeneidade dos grupos, isto é, tratava-se de um estudo retrospectivo, no qual utilizou-se a database do país para extração de informações, sem uniformidade dos protocolos entre os serviços, principalmente em relação a laringoscopia pré e pós-operatória. No estudo em questão, existiram pacientes nos quais não foram realizada a laringoscopia e estes não foram separados para apresentação dos resultados. Desse modo, não foi possível a análise dos desfechos conforme proposto para esta revisão. Três estudos foram removidos devido impossibilidade de extração exata dos resultados entre os grupos; e por fim quatro estudos foram excluídos por se tratarem de estudos "filhotes", isto é, estudos do mesmo autor que podem ter utilizado os mesmos pacientes, restando 24 estudos a serem submetidos à análise quantitativa (meta-análise). **(Tabela 1)**

Foram considerados adequados para a análise quantitativa vinte e quatro estudos comparando tireoidectomia com Neuromonitorização (NMT) versus Visualização somente (VS) do Nervo Laríngeo Recorrente, publicados entre 2004 e 2016. Sete estudos foram conduzidos nos Estados Unidos, quatro na Polônia, dois na Alemanha, três na Itália, dois na França, dois na China, um na Holanda, um no Brasil, um na Espanha e um na Turquia.

Tais estudos incluíram um total de 28.664 pacientes submetidos à tireoidectomia utilizando a Neuromonitorização ou com a Visualização somente do NLR.

O número total de nervos em risco foi de 44.621, com 29.245 nervos em risco (65,5%) no grupo de pacientes submetidos à tireoidectomia com Neuromonitorização do NLR e 15.376 nervos em risco (34,5%) no grupo de pacientes submetidos à tireoidectomia com apenas Visualização do NLR **(Tabela 2)**.

Nos quatro estudos considerados ensaios clínicos randomizados (ECR), os pacientes foram sorteados para participarem entre os grupos. Os demais estudos incluídos são observacionais, constituem doze estudos retrospectivos e oito prospectivos.

O tempo médio de seguimento foi de 9,45 meses (3 meses a 12 meses) reportados nos estudos [2, 7, 8, 12, 25-33, 35,36, 38-42] **(Tabela 3)**.



**Tabela 1- Características Demográficas dos pacientes nos estudos incluídos**

Autor	País	Tipo de Estudo	Número de Pacientes		Idade		Sexo (F/M)	
			NMT	VS	NMT	VS	NMT	VS
Alesina et al. 2014	Alemanha	PC	351	765	50+/-14	50+/-13	263/86	586/177
Anuwong et al. 2016	Itália	RC	-	-	-	-	-	-
Atallah et al. 2009	França	RC	112	149	-	-	-	-
Barczynski et al. 2009	Polônia	ECR	500	500	51,9+/-14,7	51,3+/-14,4	457/43	455/45
Barczynski et al. 2012	Polônia	ECR	100	101	50,3+/-15,3	49,7+/-14,1	100/0	101/0
Barczynski et al. 2014	Polônia	RC	306	548	54,6+/-13,2	54,0+/-13,6	247/59	440/108
Brajcich et al. 2016	Estados Unidos	RC	315	312	-	-	-	-
Caló et al. 2016	Itália	PC	1356	1009	-	-	1034/322	839/170
Chan et al. 2006	China	PC	316	323	-	-	-	-
Danschutter et al. 2015	Holanda	RC	71	76	54+/-16	53+/-13	58/13	68/8
Dralle et al. 2004 *	Alemanha	RC	-	-	53+/-5,92	54+/-3,9	-	-
Duclos et al. 2011	França	PC	475	211	53,3	54,0	361/114	171/40
Frattini et al. 2010	Itália	RC	76	76	41	39,8	40/36	45/31
Gremillion et al. 2012	Estados Unidos	RC	31	88	-	-	-	-
Hei et al. 2016	China	ECR	33	37	48,3+/-9,09	46,8+/-10,6	23/10	31/6
Netto et al. 2007	Brasil	PC	104	100	43	65/39	96/8	88/12
Pardal-Refoyo et al. 2012	Espanha	PC	67	65	57+/-7,55	54+/-7,35	48/19	54/11
Robertson et al. 2004	Estados Unidos	RC	83	82	42,8	46,4	-	-
Sari et al. 2010	Turquia	ECR	123	114	47,2+/-14	48,3+/-12	104/19	91/23
Shindo et al. 2007	Estados Unidos	RC	427	257	-	-	-	-
Stevens et al. 2012	Estados Unidos	PC	52	39	48,6+/-12,1	48,1+/-13,6	26/13	28/24
Witt et al. 2005	Estados Unidos	RC	54	83	-	-	-	-
Wojtczak et al. 2016	Polônia	PC	236	396	53,99+/-13,36	53,88+/-14,43	-	-
Yarbrough et al. 2004	Estados Unidos	RC	52	59	51.1	50.4	33/19	1 15/22

PC: prospectivo comparativo; RC:retrospectivo comparativo; ECR: ensaio clínico randomizado  
NMT: grupo de Neuromonitorização; VS: grupo de visualização somente do NLR

F: feminino; M: masculino

\*Total 16.517 pacientes não identificados por grupo, mas especificados por nervo em risco (17.832 versus 5.517 nervos em risco no grupo NMT e VS, respectivamente).

**Tabela 2- Morbidade Pós-operatória em termos de total de paralisias, transitórias e permanentes do NLR**

Autor	Número de Pacientes		Nervos em Risco		Paralisias Total		Paralisias Transientes		Paralisias Permanentes	
	NMT	VS	NMT	VS	NMT	VS	NMT	VS	NMT	VS
Alesina et al. 2014	351	765	553	1155	17	33	15	30	2	3
Anuwong et al. 2016	-	-	2171	698	111	59	94	47	17	12
Atallah et al. 2009	112	149	181	240	16	22	9	13	7	9
Barczynski et al. 2009	500	500	1000	1000	27	50	19	38	8	11
Barczynski et al. 2012	100	101	200	202	1	2	1	2	0	0
Barczynski et al. 2014	306	548	500	826	20	72	13	52	7	20
Brajcich et al. 2016	315	312	531	517	4	3	0	0	4	3
Caló et al. 2016	1356	1009	2672	1978	31	28	25	21	6	7
Chan et al. 2006	316	323	501	499	21	26	17	20	4	6
Danschutter et al. 2015	71	76	85	85	2	8	2	2	0	6
Dralle et al. 2004 *	-	-	17832	5517	626	193	483	144	143	49
Duclos et al. 2011	475	211	835	374	36	10	-	-	-	-
Frattini et al. 2010	76	76	152	152	3	7	2	5	1	2
Gremillion et al. 2012	31	88	41	121	2	4	2	3	0	1
Hei et al. 2016	33	37	41	43	7	4	5	3	2	1
Netto et al. 2007	104	100	169	158	11	12	5	7	6	5
Pardal-Refoyo et al. 2012	67	65	129	130	0	0	0	0	0	0
Robertson et al. 2004	83	82	120	116	4	5	3	2	1	3
Sari et al. 2010	123	114	210	199	3	3	3	3	0	0
Shindo et al. 2007	427	257	671	372	11	6	9	5	2	1
Stevens et al. 2012	52	39	62	81	6	7	5	5	1	2
Witt et al. 2005	54	83	83	107	6	4	4	3	2	1
Wojtczak et al. 2016	236	396	434	727	13	16	4	10	9	6
Yarbrough et al. 2004	52	59	72	79	11	11	2	8	9	3

\*Total 16.517 pacientes não identificados por grupo, mas especificados por nervos em risco.

**Tabela 3-Tempo de Seguimento e Método de Neuromonitorização reportado nos estudos**

Autor	Tempo de Seguimento (meses)	Tipo de Aparelho de Neuromonitorização
Alesina et al. 2014	6	Neurosign (InoMed, Teningen, Germany) ; NIM 3.0 Nerve Monitoring System (Medtronic, Jacksonville, USA)
Anuwong et al. 2016	12	NIM2.0 (Medtronic, Jacksonville, Florida, USA) ; NIM-Response 2.0 or 3.0 System (Medtronic, Jacksonville, Florida, USA)
Atallah et al. 2009	12	NIM-Response 2.0 Nerve Integrity Monitoring System (Medtronic Xomed Company, Jacksonville, FL)
Barczynski et al. 2009	12	Neurosign100 system (Inomed, Teningen, Germany)
Barczynski et al. 2012	6	NIM 3.0 system (Medtronic, Jacksonville, USA)
Barczynski et al. 2014	12	Neurosign 100 system (Inomed, Teningen, Germany)2004 and 2007 ; NIM 3.0 (Medtronic, Jacksonville, USA) 2008 and 2012
Brajcich et al. 2016	12	NIM 3.0 Nerve Monitoring System (Medtronic Xomed, Dublin, Ireland)
Caló et al. 2016	12	NIM-response 2.0 or 3.0 monitor (Medtronic Xomed)
Chan et al. 2006	12	Neurosign 100 machine (Magstim Clarify Company, Whitland, UK)
Danschutter et al. 2015	12	NIM 3.0 Nerve Monitoring System (Inomed)
Dralle et al. 2004	6	Neuromonitoring device Neurosign 100 (Inomed GmbH, Teningen, Germany)
Duclos et al. 2011	12	NIM-Response Nerve Integrity Monitoring System (Xomed Medtronics, Jacksonville, FL)
Frattini et al. 2010	12	NIM Response 2.0 System (Medtronic Xomed, Jacksonville, FL)
Gremillion et al. 2012	-	Nerve Integrity Monitor tube (Xomed, Jacksonville, FL)
Hei et al. 2016	6	NIM Response 2.0 (Medtronic Xomed, Jacksonville, FL)
Netto et al. 2007	3	Medtronic Xomed Nerve Integrity Monitor-2 (NIM-2; Jacksonville, Florida)
Pardal-Refoyo et al. 2012	-	Medtronic Xomed Inc. device and a NIM-Response 2.0 monitor
Robertson et al. 2004	-	Medtronic Xomed® NIM™ EMG endotracheal tube and NIM2 (Jacksonville, FL)
Sari et al. 2010	12	Sistemas de Monitoramento baseados do tubo Endotraqueal (eg, Medtronic NIM, Jacksonville, FL)
Shindo et al. 2007	6	Nerve integrity monitoring EMG endotracheal tube (Medtronic Xomed, Jacksonville, FL)
Stevens et al. 2012	6	NIM EMG tube electrodes (Medtronic Xomed Nerve Integrity Monitor, NIM,
Witt et al. 2005	12	Nerve Integrity Monitor (Medtronic, Minneapolis, MN).
Wojtczak et al. 2016	6	NIM-3.0 nerve monitor (Medtronic, Jacksonville, USA)
Yarbrough et al. 2004	-	Não especificado

NIM: nerve integrity monitor (monitor de integridade do nervo).

## **Análise descritiva dos estudos incluídos**

Alesina et al [25], 2014, em estudo prospectivo não randomizado, em um único centro na Alemanha, no período de Janeiro 2005 a dezembro 2012 estudaram a utilidade e os resultados da monitorização do NLR para procedimentos realizados por residentes e estagiários, no que diz respeito ao aprimoramento do treinamento cirúrgico. Realizaram 1.116 procedimentos em 1.113 pacientes com diversos diagnósticos, 765 cirurgias com 1155 nervos em risco sem neuromonitorização e visualização somente do NLR (grupo NV) e 351 cirurgias com 553 nervos em risco, com neuromonitorização (Grupo NM). Os desfechos foram a incidência de paralisia do nervo laríngeo recorrente no pós-operatório e o impacto da neuromonitorização intraoperatória em tempo operatório e estratégia operativa.

Anuwong et al [26], 2016, em estudo retrospectivo não randomizado, em um único centro na Itália, no período de Janeiro 2002 a dezembro 2014 compararam as consequências de visualização somente (RV) feita de rotina e aplicação de técnicas de monitorização do NLR. O grupo RV inclui que 698 nervos em risco gerenciados exclusivamente com identificação visual e o segundo grupo compreende 2171 NLRs foram monitorizados de três formas diferentes (intermitente, padronizada e contínua). Os desfechos foram: taxa de identificação, detecção de ramificações, avaliação de NLR, lesão nervosa reconhecível no intraoperatório, tireoidectomia em estágio, lesões transitórias ou definitivas, paralisia bilateral do nervo e tempo de recuperação.

Atallah et al [27], 2009, em estudo retrospectivo não randomizado, em um único centro na França, no período de Janeiro 2003 a dezembro 2007 estudaram o papel da neuromonitorização intra-operatória do NLR especificamente em tireoidectomia de alto risco (tireoidectomia feita para bócio de grande volume, bócio retroesternal, bócio recorrente, reoperação para completar tireoidectomia, tireoidectomia total, doença de Graves e câncer de tireoide), incluindo 261 pacientes e 421 nervos em risco, subdivididos em dois grupos: grupo neuromonitorizado (NM) 112 pacientes e 181 nervos em risco, e outro grupo de visualização somente do NLR (NV) com 149 pacientes e 240 nervos em risco. O desfecho avaliados foi a incidência de paralisia do nervo laríngeo recorrente no pós-operatório nos dois grupos de comparação.

Barczynski et al [7], 2009, em ensaio clínico randomizado, em um único centro na Polônia, no período de Janeiro 2006 a junho 2007 compararam a freqüência de paralisias transientes e permanentes do NLR após tireoidectomias totais em dois grupos, grupo (A) Visualização de NLR isolada e grupo (B) com monitorização do nervo no intraoperatório. Os pacientes foram randomizados para dois grupos iguais de 500 e a

randomização foi realizada por sequenciamento de blocos permutados gerados por computador e alocados utilizando envelopes lacrados para serem abertos na sala de cirurgia. Foram excluídos do estudo pacientes já submetidos a cirurgia de tireoide ou paratireoide, pacientes elegíveis para cirurgias minimamente invasivas, bócio mergulhante, paralisia prévia do NLR, gravidez ou lactação e menores de 18 anos. Cada grupo tinha 1000 RLNs em risco. Os pacientes foram cegados para a atribuição do grupo. Os desfechos foram: taxa de paralisias transientes e permanentes nos dois grupos, em subgrupos de alto risco e baixo risco, localização do nervo, variações anatômicas, lesão nervosa reconhecível no intraoperatório e tempo de cirurgia.

Barczynski et al [28], 2012, em ensaio clínico randomizado, em um único centro na Polônia, no período de setembro 2009 a junho 2010 compararam a frequência de paralisias transientes e permanentes do NLR e do ramo externo do nervo laríngeo superior após tireoidectomias e se a neuromonitorização do NLR acrescenta resultado clínico em termos de desempenho vocal individual. Foram incluídas 201 mulheres com bócio de tamanho pequeno a moderado (até 100 ml em volume) divididas em dois grupos, grupo (A) Visualização de NLR isolada e grupo (B) com monitorização do nervo no intraoperatório. Os critérios de exclusão foram: sexo masculino, cirurgia cervical prévia, patologia unilateral da tireoide elegível para lobectomia unilateral. O grupo (A) de Visualização isolada compreendia 101 pacientes com 202 nervos em risco, e o grupo (B) submetido à neuromonitorização com 100 pacientes e 200 nervos em risco. Os desfechos foram: identificação do ramo externo do laringe superior e do NLR e a taxa de paralisias em cada grupo, variações anatômicas dos nervos, avaliação funcional da voz (GRBAS scale e tempo máximo de fonação).

Barczynski et al [12], 2014, em estudo retrospectivo não randomizado, em um único centro na Polônia, com coleta de dados de cirurgia da tireoide foi pesquisado para 854 pacientes elegíveis (tratados nos anos de 1993 a 2012). O estudo compreendeu 306 pacientes (500 nervos em risco) submetidos à tireoidectomia reoperatória com neuromonitorização do NLR (grupo A), comparados com 504 pacientes (826 nervos em risco) operados com identificação visual de NLR, mas sem neuromonitorização (grupo B). Os desfechos foram: a taxa de paralisias transitórias e permanentes, e localização do nervo.

Brajcich et al [29], 2016, em estudo retrospectivo não randomizado, em um único centro nos Estados Unidos, entre 2009 a 2015, examinaram o impacto da neuromonitorização intraoperatória durante a tireoidectomia quando usada como adjuvante para confirmar a integridade funcional do NLR. O uso rotineiro da

neuromonitorização foi implementado em 2012. O grupo de intervenção consistiu em 315 pacientes (531 nervos em risco) que foram submetidos à cirurgia após a implementação da neuromonitorização de rotina, enquanto o grupo controle consistiu em 312 pacientes (517 nervos) que foram submetidos à cirurgia antes desta data, com apenas visualização do NLR durante a cirurgia. Os desfechos foram: a taxa de paralisias transitórias e permanentes, e análise da taxa de paralisias em grupo de alto risco.

Caló et al [30], 2016, em estudo prospectivo não randomizado, em um único centro na Itália, entre junho 2007 a setembro de 2013, avaliaram a capacidade da neuromonitorização intraoperatória com uma avaliação padronizada dos sinais para prever o resultado funcional pós-operatório e seu papel na redução das taxas de paralisia do NLR no pós-operatório. O grupo de intervenção consistiu em 1356 pacientes com base na disponibilidade do equipamento (2712 nervos em risco) que foram submetidos à tireoidectomia com neuromonitorização do NLR, enquanto o segundo grupo apresentava 1009 pacientes (2018 nervos) em que foram realizadas tireoidectomia apenas com a visualização do NLR. Como desfechos avaliaram a taxa de paralisias transitórias e permanentes entre os dois grupos

Chan et al [8], 2006, em estudo prospectivo não randomizado, em um único centro na China, entre janeiro 2002 a agosto de 2005, avaliaram 639 pacientes consecutivos que se submeteram à tireoidectomia. A neuromonitorização foi realizada em 316 pacientes (501 nervos em risco) de acordo com a disponibilidade do equipamento e a escolha do cirurgião (grupo A); 323 pacientes (499 nervos em risco) submetidos à tireoidectomia apenas com a visualização de rotina do NLR (grupo B). Os desfechos avaliados foram as taxas de paralisias pós-operatórias, transitórias e permanentes entre os grupos de neuromonitorização e controle, e análise de subgrupo com a taxa de paralisias em grupo de pacientes submetidos à reoperações (subgrupo alto risco).

Danschutter et al [31], 2006, em estudo retrospectivo não randomizado, em um único centro na Holanda, entre setembro de 2009 a outubro de 2012, compararam o uso da neuromonitorização intraoperatória versus visualização do nervo laríngeo recorrente (NLR) isolada em cirurgia de tireoide com relação à incidência de lesão no NLR no pós-operatório e tempo de operação. O grupo da neuromonitorização consistiu em 71 pacientes (81 nervos em risco), e o grupo da visualização isolada, 76 pacientes (85 nervos em risco).

Dralle et al [2], 2004, em estudo retrospectivo não randomizado, multicêntrico na Alemanha (66 hospitais, incluindo 6 clínicas universitárias), entre janeiro de 1998 a outubro de 2001, analisaram 16.448 pacientes submetidos à tireoidectomia, resultando

em 29.998 nervos em risco, separados em 3 grupos, grupo 1 sem visualização do NLR, grupo 2 com visualização do NLR e grupo 3 com identificação e monitorização eletromiográfica do NLR. Para a meta-análise em questão, foram considerados apenas os grupos 2 e 3, resultando em 23.403 nervos em risco ( 5571 nervos em risco no grupo 2 da visualização do NLR e 17.832 nervos no grupo 3 da monitorização). Os desfechos avaliados foram: taxas de paralisias permanentes e transitórias nos 3 grupos e em subgrupos de doenças da tireoide (bócio, câncer, reoperações e tireoidites).

Duclos et al [32], 2011, em estudo prospectivo não randomizado, em um único centro na França, entre maio de 2008 e abril de 2009, investigaram o efeito da neuromonitorização do NLR na performance individual de 3 cirurgiões experientes do serviço, associada a curva de aprendizado dessa ferramenta. Os pacientes foram divididos entre dois grupos, conforme fatores de risco (idade, diagnóstico pré-operatório e tipo de cirurgia - tireoidectomia parcial, total ou reoperação. O grupo A foi submetido à neuromonitorização intraoperatória do NLR (475 pacientes, 835 nervos em risco) e grupo B sem neuromonitorização, apenas à visualização do nervo de rotina (211 pacientes, 374 nervos em risco). Os desfechos avaliados foram a taxa de paralisias permanentes e transitórias em cada grupo e por cirurgião, e a taxa de paralisias nos grupos de alto e baixo risco.

Frattini et al [33], 2010, em estudo retrospectivo não randomizado, em um único centro na Itália, não mencionado o período do estudo. O intuito era avaliar o papel da neuromonitorização intraoperatória do NLR em tireoidectomias total de pacientes com diagnóstico pré-operatório de câncer de tireóide e com ênfase na paralisia do NLR no pós operatório. O estudo compreendeu 152 pacientes, divididos em 2 grupos de 76 pacientes cada, isto é, 76 pacientes (152 nervos em risco) no grupo com neuromonitorização do NLR e também, 76 pacientes (152 nervos em risco) no grupo com apenas a visualização de rotina do nervo durante a cirurgia. Os desfechos avaliados foram a taxa de paralisias permanentes e transitórias em cada grupo.

Gremillion et al [34], 2012, em estudo retrospectivo não randomizado, em um único centro nos Estados Unidos, entre 2007 e 2010, detalharam o uso da neuromonitorização do NLR em tireoidectomias para avaliar o custo-benefício da tecnologia para o serviço. Foram avaliados os prontuários de 119 pacientes, com 162 nervos em risco no total, 41 nervos no grupo da neuromonitorização e 121 nervos no grupo da visualização do NLR, apenas. Os desfechos avaliados foram a taxa de paralisias transitórias e permanentes em cada grupo, tempo de operação e custo da cirurgia.

Hei et al [35], 2016, em ensaio clínico randomizado, em um único centro na China, no período de janeiro de 2012 a agosto 2014 avaliaram se a monitorização intraoperatória intermitente do NLR em tireoidectomia reduzia ou não a incidência de paralisia de corda vocal em reoperações de tireoidectomia, pacientes com paralisia de prega vocal prévia foram excluídos do estudo. No total foram avaliados 70 pacientes com 84 nervos em risco, 33 pacientes (41 nervos) no grupo com neuromonitorização versus 37 pacientes (43 nervos) submetidos à tireoidectomia com somente visualização intraoperatória do nervo. Os desfechos avaliados foram a taxa de paralisias permanentes e transitórias do NLR em 2 grupos , correlacionaram as causa com a experiência do cirurgião, a relação do nervo com o tumor e a presença de cicatrizes.

Netto et al [36], 2007, em estudo prospectivo não randomizado, em um único centro no Brasil entre novembro de 2003 a janeiro de 2006, avaliaram a mobilidade de prega vocal em pacientes submetidos à tireoidectomia com a neuromonitorização do NLR , comparados aos resultados de outra serie de pacientes similares do mesmo serviço, sem a neuromonitorização, apenas com a visualização do NLR na cirurgia. Foram comparados 204 pacientes, constituindo 327 nervos em risco: 104 pacientes (109 nervos) na série dos pacientes neuromonitorizados e 100 pacientes (158 nervos) não neuromonitorizados. O desfecho avaliado foi a taxa de paralisias permanentes e transitórias em cada série.

Pardal-Refoyo et al [37], 2012, em estudo prospectivo não randomizado, em um único centro na Espanha, entre maio de 2010 a dezembro de 2011, com o intuito de avaliar a utilidade da neuromonitorização na identificação do NLR em tireoidectomias, analisaram 132 pacientes operados consecutivamente, totalizando 259 nervos em risco: 129 nervos foram submetidos à neuromonitorização, enquanto 130 nervos apenas à visualização direta do NLR, realizada de rotina. Os desfechos avaliados foram a porcentagem de nervos identificados em cada grupo e a taxa de paralisias permanentes e transitórias.

Robertson et al [9], 2004, em estudo retrospectivo não randomizado, em um único centro nos Estados Unidos, entre abril de 1999 a dezembro de 2002, pretenderam determinar se a neuromonitorização contínua do NLR durante a tireoidectomia diminuiria o risco de paralisia de prega vocal no pós operatório. Sendo assim, avaliaram 165 pacientes submetidos à tireoidectomia, 116 nervos em risco no grupo com a neuromonitorização intraoperatória do NLR e 120 nervos no grupo controle, com apenas a visualização usa do nervo. Os desfechos avaliados foram a taxa de paralisias



permanentes e transitórias, análise da taxa de paralisias nos pacientes de alto risco, com estádios avançados de câncer de tireóide.

Sari et al [38], 2010, em ensaio clínico randomizado, em um único centro na Turquia, entre setembro 2007 a setembro 2009, avaliaram o efeito da neuromonitorização na identificação do NLR em tireoidectomias relacionado à taxa de paralisia entre os 2 grupos, 237 pacientes foram randomizados, excluídos os pacientes com bócio retroesternal e reoperações, assim como exclui-se do resultado final os nervos previamente lesionados. Para a análise final foram considerados 210 nervos em risco no grupo da neuromonitorização do NLR e 199 nervos no grupo sem monitorização, apenas com a visualização do nervo. Os desfechos avaliados foram a taxa de paralisias transitórias e permanentes entre os grupos, assim como a correlação entre o tempo cirúrgico e a identificação do NLR.

Shindo et al [39], 2007, em estudo retrospectivo não randomizado, em um único centro nos Estados Unidos, entre 1998 a 2005, compararam a incidência de paralisias de prega vocal no pós-operatório em uma coorte de pacientes submetidos à tireoidectomia com monitorização do NLR e sem, apenas com a identificação do nervo no intraoperatório. Foram incluídos 684 pacientes no total, 1043 nervos em risco, divididos entre os 2 grupos: grupo da monitorização com 427 pacientes e 671 nervos em risco, e grupo da não monitorização com 257 pacientes e 372 nervos em risco. Os desfechos avaliados foram a a distribuição de paralisias permanentes e transientes entre os grupos, a taxa de paralisias não esperadas em cada grupo, a perda do seguimento e a análise da distribuição das paralisias entre os subgrupos de alto e baixo risco.

Stevens et al [40], 2012, em estudo prospectivo não randomizado, em um único centro nos Estados Unidos, entre julho de 2004 a dezembro de 2008, se propuseram a avaliar a relação entre a neuromonitorização do NLR com mudanças na voz após a tireoidectomia, não relacionadas à injúria do NLR. Para tal foram avaliados 91 pacientes operados consecutivamente, totalizando 143 nervos em risco, divididos em 2 grupos, um grupo da intervenção com neuromonitorização intraoperatória do NLR composto de 39 pacientes (62 nervos em risco), e outro grupo controle de 52 pacientes (81 nervos em risco) sem a monitorização, apenas com a visualização do NLR durante a cirurgia. Os desfechos avaliados foram: a taxa de paralisias transitórias e permanentes relacionadas à injúria do NLR entre os grupos, tempo de operação e análise vocal no pós-operatório relacionada a não-injúria do NLR.

Witt et al [41], 2005, em estudo retrospectivo não randomizado, em um único centro nos Estados Unidos, entre 1998 a 2003, compararam a taxa de paralisias de prega

vocal no pós-operatório de pacientes submetidos à tireoidectomia com neuromonitorização do NLR e sem a monitorização, somente com a técnica convencional de visualização do nervo no intraoperatório. No total foram avaliados os prontuários de 136 pacientes consecutivos submetidos à tireoidectomia, correspondendo a 190 nervos em risco, e divididos em 83 nervos no grupo monitorizado e 107 nervos sem a neuromonitorização. O desfecho avaliado foi a taxa de paralisias transitórias e permanentes em cada grupo.

Wojtczak et al [42], 2016, em estudo prospectivo não randomizado, em um único centro na Polônia, entre janeiro de 2011 a dezembro de 2014, se propuseram a avaliar se a neuromonitorização intraoperatória do NLR durante a tireoidectomia ofertaria maior habilidade na identificação do nervo. O estudo compreendeu 632 pacientes divididos em 2 grupos, 236 pacientes no grupo com a monitorização do NLR (434 nervos) e 396 pacientes com somente a visualização intraoperatória do nervo (727 nervos). Como desfechos, foi avaliada a taxa de paralisias transitórias e permanentes nos 2 grupos e subdivisão entre tireoidectomia total e parcial.

Por fim, Yarbrough et al [43], 2004, em estudo retrospectivo não randomizado, em um único centro nos Estados Unidos, entre outubro de 1998 a janeiro 2003, examinaram o uso de de neuromonitorização intraoperatória do NLR durante reoperações de tireoidectomia e compararam os resultados com o grupo de pacientes reportados sem monitorização do nervo, apenas com técnica convencional de visualização do mesmo. No total, foram comparados os resultados pós-operatórios de 111 pacientes, 52 pacientes no grupo da neuromonitorização (72 nervos em risco) e 59 pacientes (79 nervos) no grupo da visualização somente do NLR durante a cirurgia. Como desfecho, avaliaram as taxas de paralisia permanente e transitória de pregas vocais por paciente e por nervo em risco.

## Efeitos da Intervenção - Desfechos Primários:

### 1. Paralisias do Nervo Laringeo Recorrente por nervos em risco: Total, Transitória e Permanente

#### 1.1 O total de paralisias do NLR

O risco de paralisias foi maior no grupo que realizou somente a Visualização do NLR. A meta-análise do total paralisias do NLR por nervos foi conduzida em vinte e quatro estudos com 44.621 nervos em risco. A Neuromonitorização diminuiu o risco de paralisias de prega vocal em tireoidectomias. (RR 0,87; IC 95% de 0,78 a 0,97, I<sup>2</sup> 34%). (figura 7)

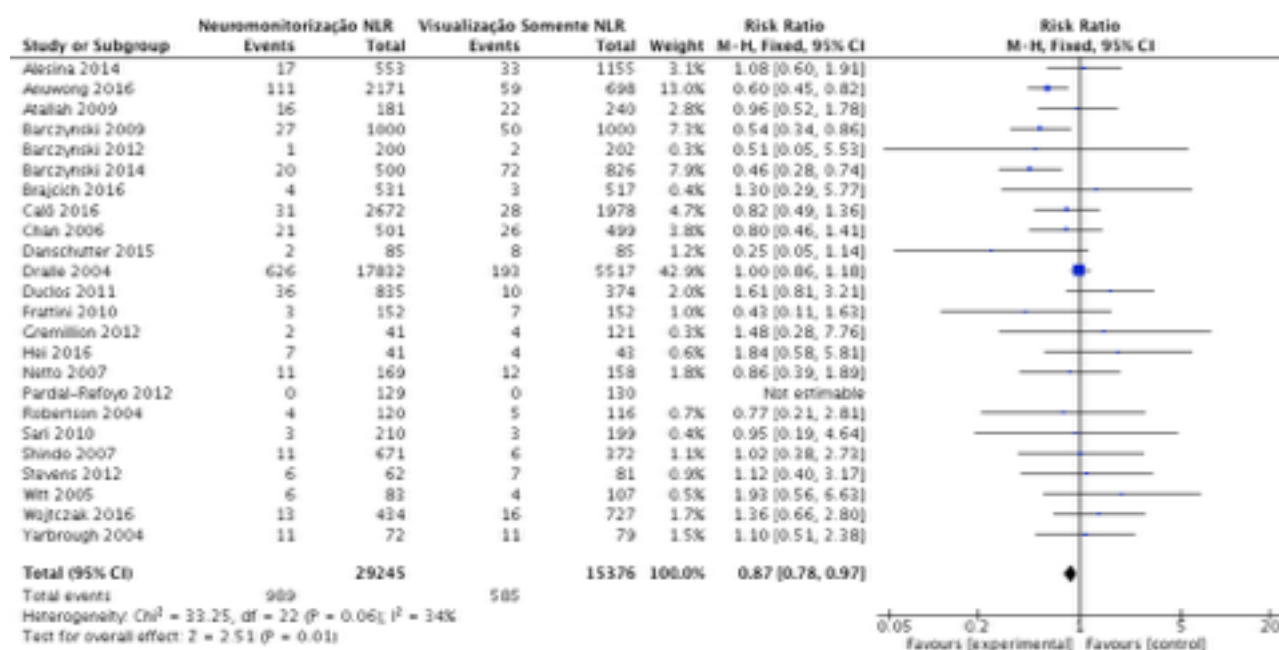


Figura 7. Gráfico de floresta da razão de risco para o total de paralisias do NLR por nervos em risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Visualização somente - Meta análise aplicando efeito fixo em vinte e quatro estudos (RR 0.87, 95% CI 0.78 a 0,97).

#### 1.2 Paralisias transitórias do NLR

O risco de paralisias transitórias foi maior no grupo que realizou somente a Visualização do NLR. A meta-análise das paralisias transitórias do NLR por nervos foi conduzida em vinte e três estudos com 43.412 nervos em risco. Duclos 2011 não participou, pois não descreveu o número de paralisias transitórias, apenas o total de paralisias. A Neuromonitorização diminuiu o risco de paralisias transitórias de prega vocal em tireoidectomias (RR 0,86; IC 95% de 0,75 a 0,97, I<sup>2</sup> 17%). (figura 8)

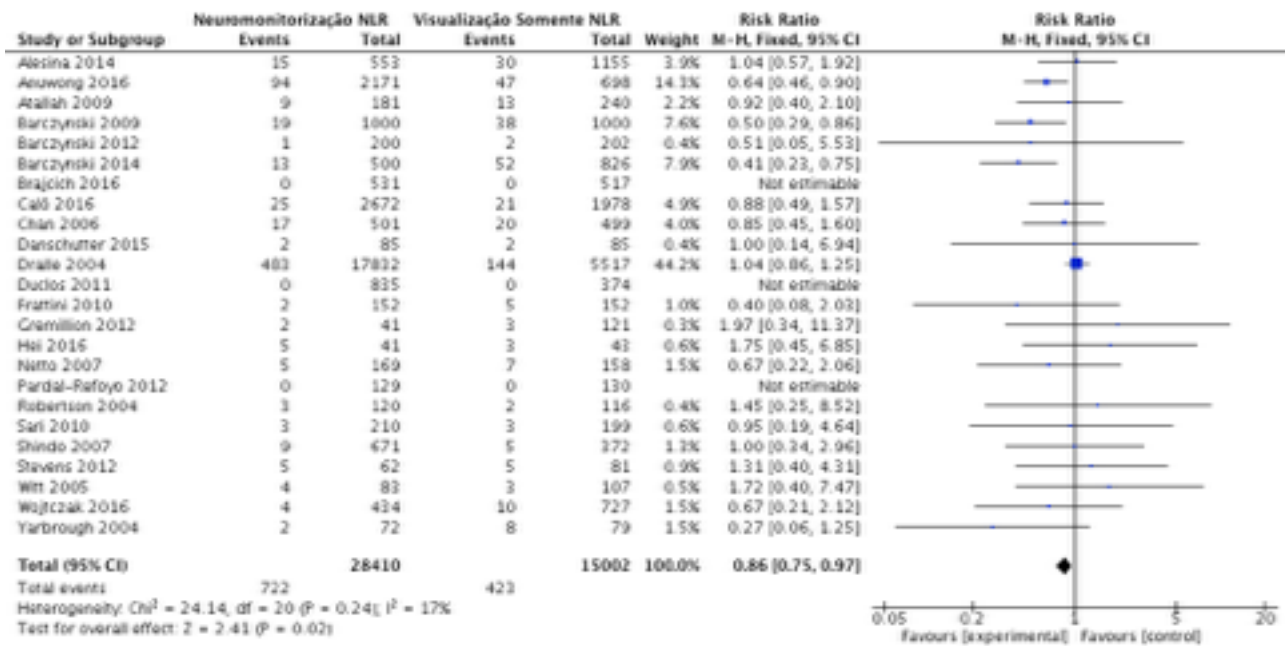


Figura 8. Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias transitórias do NLR por nervos em risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Visualização somente - Meta análise aplicando efeito fixo em vinte e três estudos (RR 0.86, 95% CI 0.75 a 0,97).

### 1.3 Paralisias permanentes do NLR

O risco de paralisias permanentes não foi maior no grupo que realizou somente a Visualização do NLR. A meta-análise das paralisias transitórias do NLR por nervos foi conduzida em vinte e três estudos com 43.412 nervos em risco. Duclos 2011 não participou novamente, conforme descrito acima. A Neuromonitorização não diminuiu o risco de paralisias permanentes de prega vocal em tireoidectomias (RR 0,87; IC 95% de 0,70 a 1,08,  $I^2$  0%). (figura 9)

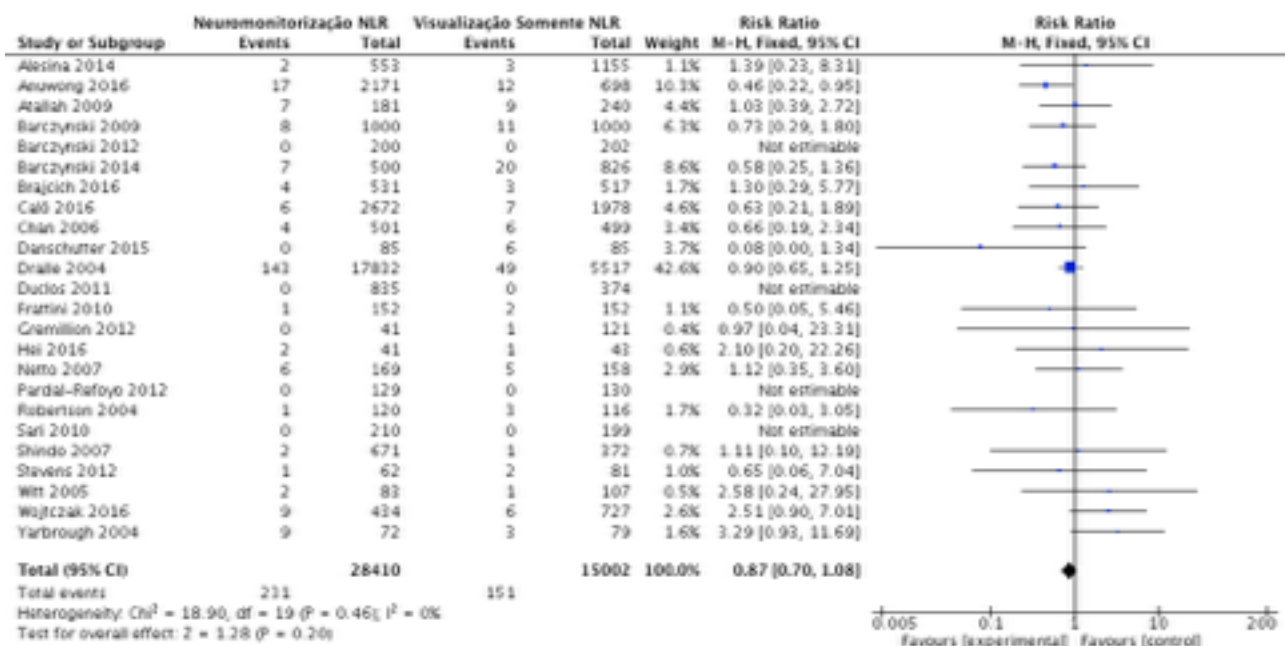


Figura 9. Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias permanentes do NLR por nervos em risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Visualização somente - Meta análise aplicando efeito fixo em vinte e quatro estudos (RR 0.87, 95% CI 0.70 a 1,08).

## Análise de Subgrupos:

### 1. Paralisias do Nervo Laríngeo Recorrente por nervos em Baixo Risco: Transitórias e Permanentes

A meta-análise das paralisias do NLR por nervos em Baixo Risco foi conduzida em quatro estudos que reportaram o numero absoluto de injúrias dos nervos em cirurgias consideradas de baixo risco (doença maligna em estadio precoce, glândulas de pequeno volume, bócio multinodular atóxico e nódulos tireoidianos solitários) com 1.794 nervos em risco.

#### 1.1 Paralisias transitórias do NLR por nervos em baixo risco

O risco de paralisias transitórias foi maior no grupo que realizou somente a Visualização do NLR . A Neuromonitorização diminuiu o risco de paralisias transitórias de prega vocal em tireoidectomias de baixo risco (RR 0,47; IC 95% de 0,27 a 0,81, I<sup>2</sup> 0%). (figura10)

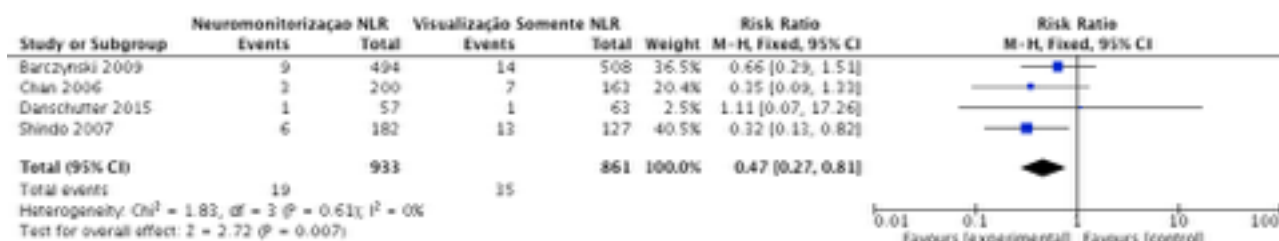


Figura 10. Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias transitórias do NLR por nervos em baixo risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Visualização somente - Meta análise aplicando efeito fixo em quatro estudos (RR 0.47, 95% CI 0.27 a 0,81).

#### 1.2 Paralisias permanentes do NLR por nervos em baixo risco

O risco de paralisias permanentes não foi maior no grupo que realizou somente a Visualização do NLR . A Neuromonitorização não diminuiu o risco de paralisias permanentes de prega vocal em tireoidectomias de baixo risco (RR 0,58; IC 95% de 0,23 a 1,49, I<sup>2</sup> 0%). (figura 11)

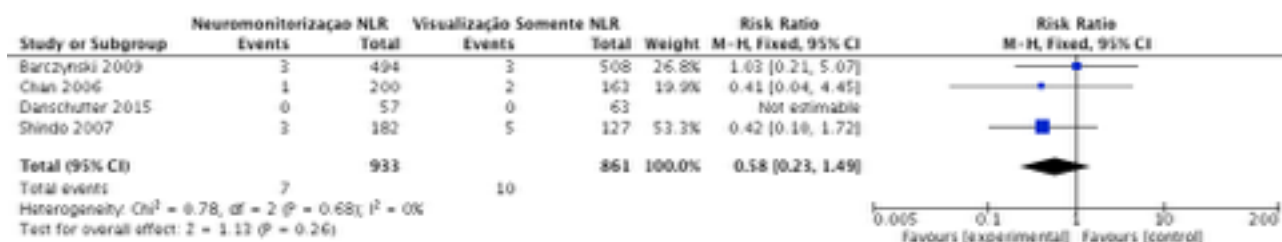


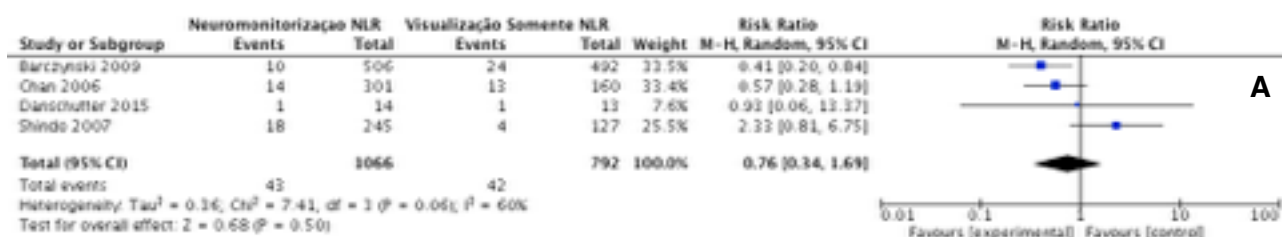
Figura 11. Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias permanentes do NLR por nervos em baixo risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Visualização somente - Meta análise aplicando efeito fixo em quatro estudos (RR 0.58, 95% CI 0.23 a 1,49).

## 2. Paralisias do Nervo Laríngeo Recorrente por nervos em Alto Risco: Transitórias e Permanentes

A meta-análise das paralisias do NLR por nervos em Alto Risco foi conduzida em quatro estudos, com um total de 1.858 nervos em risco, os quais reportaram o número absoluto de injúrias dos nervos em cirurgias consideradas de alto risco, isto é, em reoperações, doenças malignas avançadas ou com necessidade de dissecação do compartimento central (esvaziamento cervical nível VI), bócios de grande volume (maiores que 100cm<sup>3</sup>), bócio retroesternal e tireotoxicose (doença de Graves).

### 2.1 Paralisias transitórias do NLR por nervos em alto risco

O risco de paralisias permanentes não foi maior no grupo que realizou somente a Visualização do NLR . A Neuromonitorização não diminuiu o risco de paralisias permanentes de prega vocal em tireoidectomias de alto risco (RR 0,76; IC 95% de 0,34 a



1,69, I<sup>2</sup> 60%). (figura 12)

Figura 12. Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias transitórias do NLR por nervos em alto risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Visualização somente - Meta análise aplicando efeito randômico em quatro estudos (RR 0.76, 95% CI 0.34 a 1.69).

### 2.2 Paralisias permanentes do NLR por nervos em alto risco

O risco de paralisias permanentes foi maior no grupo que realizou somente a Visualização do NLR. A Neuromonitorização diminuiu o risco de paralisias permanentes

de prega vocal em tireoidectomias de alto risco (RR 0,48; IC 95% de 0,24 a 0,95, I<sup>2</sup> 0%). (figura 13)

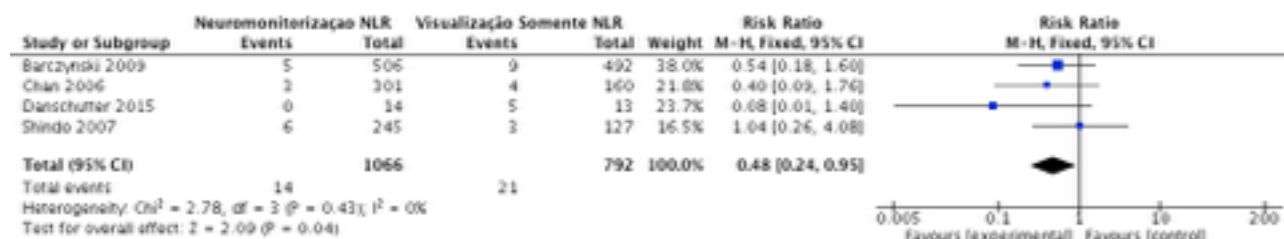


Figura 13. Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias permanentes do NLR por nervos em alto risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Visualização somente - Meta análise aplicando efeito fixo em quatro estudos (RR 0.48, 95% CI 0.24 a 0,95).

## Efeitos da Intervenção - Desfecho Secundário:

### 1. Tempo Médio de Cirurgia (em minutos) entre os Grupos por número de pacientes (Neuromonitorização versus Visualização somente do NLR)

A meta-análise da média do tempo de cirurgia foi conduzida em quatro estudos onde foi possível a extração dos dados, foram consideradas a lobectomia e a tireoidectomia total. Um dos estudos (Gremillion 2012) apresentava os dados com os desvios padrão e o número de pacientes especificados, isto é, subdivididos entre os pacientes que foram submetidos à tireoidectomia total e os pacientes que foram submetidos à lobectomia somente, portanto foi considerado na meta-análise como dois estudos distintos.

As cirurgias de tireóide com neuromonitorização apresentam maior tempo médio comparadas às cirurgias sem a ferramenta, apenas com a identificação do NLR de rotina, isto é, o tempo gasto na cirurgia com neuromonitorização foi maior em média 6,47 minutos (IC 95% 4,02 a 8,92). (figura 14)

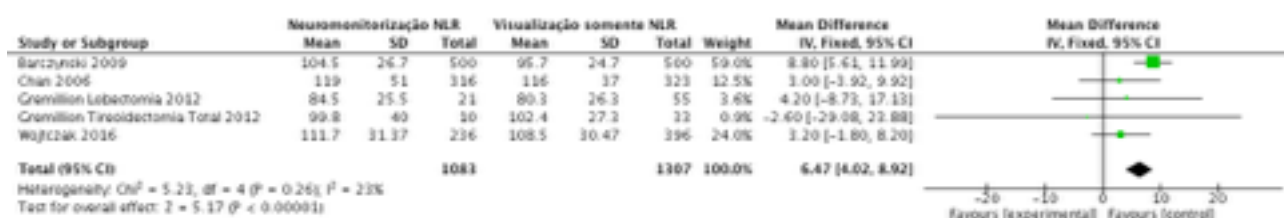


Figura 14. Gráfico de floresta da diferença média de tempo de cirurgia entre o grupo de pacientes submetidos à tireoidectomia com Neuromonitorização comparados ao grupo com Visualização somente do NLR intraoperatória - Meta análise aplicando efeito fixo em quatro estudos (MD 6,47, 95%, CI 4,02 a 8,92, I<sup>2</sup> 23%).

## 5. DISCUSSÃO

Ainda em fase de elaboração.

## 6. CONCLUSÕES

1. O risco total de paralisias seja transitória ou permanente foi menor no grupo que realizou monitorização do NLR.
2. O risco de paralisias transitórias foi menor no grupo que realizou monitorização do NLR.
3. Não houve diferença entre os grupos quanto ao risco de paralisias permanentes.
4. O tempo gasto na cirurgia foi maior no grupo da neuromonitorização do NLR.

### **A análise de subgrupos para nervos em baixo risco mostrou que:**

1. O risco de paralisias transitórias foi menor no grupo que realizou monitorização do NLR.
2. Não houve diferença entre os grupos quanto ao risco de paralisias permanentes.

### **A análise de subgrupos para nervos em alto risco mostrou que:**

1. Não houve diferença entre os grupos no risco de paralisias transitórias.
2. O risco de paralisias permanente foi menor no grupo que realizou monitorização do NLR.



## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jatzko, G.R., Lisborg, P.H., Müller, M.G., Wette, V.M. Recurrent nerve palsy after thyroid operations: principal nerve identification and a literature review. *Surgery*. 1994;115:139.
2. Dralle, H., Sekulla, C., Haerting, J. et al, Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery*. 2004;136:1310.
3. Gardner GM, Shaari CM, Parnes SM. Long-term morbidity and mortality in patients undergoing surgery for unilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope*.1992 ;102 :501-8.
4. Benninger MS, Crumley RL, Ford CN, Gould WJ, Hanson DG, Ossoff RH, Sataloff RT. Evaluation and treatment of the unilateral paralyzed vocal fold. *Otolaryngol Head Neck Surg*.1994;111:497-508.
5. Abadin SS, Kaplan EL, Angelos P. Malpractice litigation after thyroid surgery: the role of recurrent laryngeal nerve injuries, 1989-2009. *Surgery*. 2010;148;718-22.
6. Dralle H, Lorenz K, Machens A. Verdicts on malpractice claims after thyroid surgery: emerging trends and future directions.*Head Neck*. 2012; 34:1591-6.
7. Barczyński, M., Konturek, A., Cichoń, S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br J Surg*. 2009;96:240.
8. Chan, W.-F., Lang, B.H., Lo, C.Y. The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: a comparative study on 1000 nerves at risk. *Surgery*. 2006;140:866.
9. Robertson, M.L., Steward, D.L., Gluckman, J.L., Welge, J. Continuous laryngeal nerve monitoring during thyroidectomy: does it reduce risk of injury?. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:596.
10. Chiang, F.Y., Lee, K.W., Chen, H.C. et al, Standardization of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve in thyroid operation. *World J Surg*. 2010;34:223.
11. Truong A., Truong D.T. Vocal Cord Dysfunction: An Updated Review. *Otolaryngol* 2011; S1:002.

12. Barczyński, M, Konturek, A, Pragacz, K, Papier, A, Stopa, M, Nowak, W. Intraoperative nerve monitoring can reduce prevalence of recurrent laryngeal nerve injury in thyroid reoperations: results of a retrospective cohort study. *World J Surg.* 2014; 38:599–606.
13. Dralle, H, Sekulla, C, Haerting, J et al, Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery.* 2004;136:1310–1322.
14. Schneider, R, Przybyl, J, Pliquett, U et al, A new vagal anchor electrode for real-time monitoring of the recurrent laryngeal nerve. *Am J Surg.* 2010;199:507–514.
15. Snyder, S, Lairmore, TC, Hendricks, JC, Roberts, JW. Elucidating mechanisms of recurrent laryngeal nerve injury during thyroidectomy and parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2008;206:123–130.
16. Beldi, G, Kinsbergen, T, Schlumpf, R. Evaluation of intraoperative recurrent nerve monitoring in thyroid surgery. *World J Surg.* 2004;28:589–591.
17. Ulmer, C, Koch, KP, Seimer, A et al, Real-time monitoring of the recurrent laryngeal nerve: an observational clinical trial. *Surgery.* 2008;143:359–365.
18. Dionigi G, Chiang FY, Dralle H, Boni L, Rausei S, Rovera F, Piantanida E, Mangano A, Barczyński M, Randolph GW, Dionigi R, Ulmer C. Safety of neural monitoring in thyroid surgery. *Int J Surg.* 2013;11 Suppl 1:S120-6.
19. Schneider, R., Randolph, G.W., Sekulla, C. et al, Continuous intraoperative vagus nerve stimulation for identification of imminent recurrent laryngeal nerve injury. *Head Neck.* 2012.
20. Higgins, T.S., Gupta, R., Ketcham, A.S., Sataloff, R.T., Wadsworth, J.T., Sinacori, J.T. Recurrent laryngeal nerve monitoring versus identification alone on post-thyroidectomy true vocal fold palsy: a meta-analysis. *Laryngoscope.* 2011;121:1009.
21. Sanabria, A., Ramirez, A., Kowalski, L.P. et al, Neuromonitoring in thyroidectomy: a meta-analysis of effectiveness from randomized controlled trials. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270:2175.
22. Pisanu A., Porceddu G., Podda M., Cois A., Uccheddu A. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. *J Surg Res.* 2014 May 1;188:152-61.

23. Monitorização intra-operatória dos nervos laríngeos e vago durante tireoidectomia e paratireoidectomia. Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. <http://www.sbccp.org.br/wp-content/uploads/2014/04/protocolo-monitorizacao-de-NLR.pdf>
24. Deeks J.J., Higgins J.P.T., Altman D.G. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. Bethesda: The Cochrane Collaboration; 2011:9.
25. Alesina P.F., Hinrichs J., Meier B., Cho E.Y., Bolli M., Walz M.K.. Intraoperative neuromonitoring for surgical training in thyroid surgery: its routine use allows a safe operation instead of lack of experienced mentoring. *World J Surg.* 2014 Mar;38(3):592-8.
26. Anuwong A., Lavazza M., Kim H.Y., Wu C.W., Rausei S., Pappalardo V., Ferrari C.C., Inversini D., Leotta A., Biondi A., Chiang F.Y., Dionigi G. Recurrent laryngeal nerve management in thyroid surgery: consequences of routine visualization, application of intermittent, standardized and continuous nerve monitoring. *Updates Surg.* 2016 Dec;68(4):331-341.
27. Atallah I., Dupret A., Carpentier A.S., Weingertner A.S., Volkmar P.P., Rodier J.F. Role of intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in high-risk thyroid surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Dec;38(6):613-8.
28. Barczyński M., Konturek A., Stopa M., Honowska A., Nowak W. Randomized controlled trial of visualization versus neuromonitoring of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *World J Surg.* 2012 Jun;36(6):1340-7.
29. Brajcich B.C., McHenry C.R. The utility of intraoperative nerve monitoring during thyroid surgery. *J Surg Res.* 2016 Jul;204(1):29-33.
30. Calò P.G., Medas F., Gordini L., Podda F., Erdas E., Pisano G., Nicolosi A. Interpretation of intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring signals: The importance of a correct standardization. *Int J Surg.* 2016 Apr;28 Suppl 1:S54-8.
31. Danschutter S.J., Schreinemakers J.M., Smit L.H., van der Laan L., Nuytinck H.K. Thyroid surgery and the usefulness of intraoperative neuromonitoring, a single center study. *J Invest Surg.* 2015 Apr;28(2):86-94.

32. Duclos A., Lifante J.C., Ducarroz S., Soardo P., Colin C., Peix J.L. Influence of intraoperative neuromonitoring on surgeons' technique during thyroidectomy. *World J Surg.* 2011 Apr;35(4):773-8.
33. Frattini F., Mangano A., Boni L., Rausei S., Biondi A., Dionigi G. Intraoperative neuromonitoring for thyroid malignancy surgery: technical notes and results from a retrospective series. *Updates Surg.* 2010 Dec;62(3-4):183-7.
34. Gremillion G., Fatakia A., Dornelles A., Amedee R.G. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery: is it worth the cost? *Ochsner J.* 2012 Winter;12(4):363-6.
35. Hei H., Zhou B., Qin J., Song Y. Intermittent intraoperative nerve monitoring in thyroid reoperations: Preliminary results of a randomized, single-surgeon study. *Head Neck.* 2016 Apr;38 Suppl 1:E1993-7.
36. Netto Ide P., Vartanian J.G., Ferraz P.R., Salgado P., Azevedo J.B., Toledo R.N., Testa J.R., Carrara-de-Angelis E., Kowalski L.P. Vocal fold immobility after thyroidectomy with intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring. *Sao Paulo Med J.* 2007 May 3;125(3):186-90.
37. Pardal-Refoyo J.L. Usefulness of neuromonitoring in thyroid surgery. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012 Sep-Oct;63(5):355-63.
38. Sarı S., Erbil Y., Sümer A., Agcaoglu O., Bayraktar A., Issever H., Ozarmagan S. Evaluation of recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Int J Surg.* 2010;8(6):474-8.
39. Shindo M., Chheda N.N. Incidence of vocal cord paralysis with and without recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 May;133(5):481-5.
40. Stevens K., Stojadinovic A., Helou L.B., Solomon N.P., Howard R.S., Shriver C.D., Buckenmaier C.C., Henry L.R. The impact of recurrent laryngeal neuromonitoring on multi-dimensional voice outcomes following thyroid surgery. *J Surg Oncol.* 2012 Jan;105(1):4-9.
41. Witt R.L. Recurrent laryngeal nerve electrophysiologic monitoring in thyroid surgery: the standard of care? *J Voice.* 2005 Sep;19(3):497-500.

42. Wojtczak B., Sutkowski K., Kaliszewski K., Głód M., Barczyński M. Experience with intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve improves surgical skills and outcomes of non-monitored thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Jun;402(4):709-717.

43. Yarbrough D.E., Thompson G.B., Kasperbauer J.L., Harper C.M., Grant C.S. Intraoperative electromyographic monitoring of the recurrent laryngeal nerve in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Surgery.* 2004 Dec;136(6):1107-15.