



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”**

FACULDADE DE MEDICINA

Tamires Ferreira Siqueira

**Monitorização do nervo laríngeo recorrente em
tireoidectomias. Revisão sistemática e Meta-análise.**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Titular Antônio José Maria Cataneo

Coorientador: Prof. Doutor José Vicente Tagliarini

**Botucatu
2018**

Tamires Ferreira Siqueira

Monitorização do nervo laríngeo recorrente em
tireoidectomias. Revisão sistemática e Meta-análise.

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Titular Antônio José Maria Cataneo

Coorientador: Prof. Doutor José Vicente Tagliarini

**Botucatu
2018**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Siqueira, Tamires Ferreira.

Monitorização do nervo laríngeo recorrente em
tireoidectomias: revisão sistemática e meta-análise /
Tamires Ferreira Siqueira. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Antônio José Maria Cataneo

Coorientador: José Vicente Tagliarini

Capes: 40102025

1. Tireoidectomia. 2. Pregas vocais. 3. Revisão. 4.
Meta-análises. 5. Monitorização intraoperatória. 6. Nervos
laríngeos.

Palavras-chave: Meta-análise; Neuromonitorização; Paralisia
de prega vocal; Revisão sistemática; Tireoidectomia.

Tamires Ferreira Siqueira

**MONITORIZAÇÃO DO NERVO LARÍNGEO RECORRENTE EM
TIREOIDECTOMIAS. REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE.**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Titular Antônio José Maria Cataneo

Coorientador: Prof. Doutor José Vicente Tagliarini

Comissão examinadora

Prof(a). Dr(a) Antônio José Maria Cataneo

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho -
UNESP

Prof(a). Dr(a) Carlos Takahiro Chone

Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Prof(a). Dr(a) Vânia dos Santos Nunes Nogueira

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho -
UNESP

Botucatu, 12 de Julho de 2018.

Dedicatória

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais pelo amor, carinho e apoio incondicionais.

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente aos meus pais, **Davi e Janice**, por tudo que me ensinaram, pelo incentivo ao estudo e todo apoio durante minha vida.

Ao meu orientador, **Prof. Titular Antonio José Maria Cataneo**, pela disposição, paciência e todo ensinamento durante essa jornada.

Ao meu co-orientador **Prof. Doutor José Vicente Tagliarini**, por sempre ajudar e estar disponível em todas as principais etapas dessa jornada, como docente na graduação em medicina, mentor na residência médica e também como exemplo de responsabilidade e integridade.

Aos professores do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço pelos ensinamentos na grande área da Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

Aos meus amigos e colegas da residência, especialmente **Dândara, Camila e Lucas**, por estarem juntos nessa etapa tão fundamental e necessária de nossas vidas.

Resumo

RESUMO

Siqueira, T.F. **Monitorização do nervo laríngeo recorrente em tireoidectomias. Revisão sistemática e Meta-análise.** 2018. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2018.

Introdução: A paralisia de pregas vocais caracteriza-se como uma das principais complicações e sequelas após a tireoidectomia. A técnica convencional compreende a identificação visual do trajeto do nervo para sua preservação e a neuromonitorização do nervo laríngeo recorrente (NLR) durante a cirurgia de tireóide visa a redução do risco de paralisias por injúria ao NLR, porém sua utilidade ainda é discutível.

Objetivos: Determinar através de revisão sistemática se o uso da neuromonitorização do NLR durante tireoidectomias realmente apresenta benefícios comparado à técnica convencional de identificação somente do nervo durante a cirurgia, especialmente em termos de redução do risco de paralisia de prega vocal, seja transitória ou permanente.

Materiais e Métodos: A pesquisa nas principais bases de dados, MEDLINE via PUBMED, LILACS, SCOPUS, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); clinicaltrials.gov e fontes adicionais foi realizada em Maio de 2018. Uma revisão sistemática e meta-análise foram feitas usando o modelo de efeitos fixos. O GRADE foi usado para classificar a qualidade das evidências. Os desfechos primários avaliados foram o total de paralisias do NLR por nervos em risco, paralisias transitórias e permanentes e o tempo de cirurgia comparando-se as duas técnicas. Como desfechos secundário avaliou-se o tempo de cirurgia. Foi realizada análise de subgrupos de pacientes de alto e baixo risco de injúria do NLR.

Também avaliamos como análise de subgrupos as paralisias transitórias e permanentes em grupo de pacientes de alto e baixo risco de injúria do NLR.

Resultados: Quatro ensaios clínicos randomizados envolvendo 1.379 pacientes submetidos à tireoidectomia utilizando a neuromonitorização ou com a identificação somente do NLR, sendo 2.605 o número total de nervos em risco foram avaliados. A neuromonitorização diminuiu o risco do total paralisias (transitórias e permanentes) de prega vocal em tireoidectomias (RR 0,64; IC 95% de 0,43 a 0,95, $I^2 = 30\%$), assim como diminuiu o risco de paralisias transitórias (RR 0,60; IC 95% de 0,38 a 0,95, $I^2 = 10\%$), porém não diminuiu o risco de paralisias permanentes (RR 0,84; IC 95% de 0,36 a 1,93, $I^2 = 0\%$). A análise da média do tempo de cirurgia foi conduzida em dois estudos, entretanto como a heterogeneidade entre os estudos foi maior que 75% a metanálise não foi apropriada para estabelecer a diferença do tempo médio de cirurgia entre os grupos. Quanto a análise de subgrupos, observou-se que a neuromonitorização não diminuiu o risco de paralisias transitórias (RR 0,61; IC 95% de 0,28 a 1,31, $I^2 = 0\%$) e nem o risco de paralisias permanentes de prega vocal em tireoidectomias de baixo risco (RR 1,03; IC 95% de 0,21 a 5,07, I^2 não aplicável). Assim como também não diminuiu o risco de paralisias transitórias (RR 0,75; IC 95% de 0,18 a 3,07, $I^2 = 71\%$) e de paralisias permanentes de prega vocal em tireoidectomias de alto risco (RR 0,69; IC 95% de 0,27 a 1,79, $I^2 = 4\%$).

Conclusões: Essa meta-análise utilizando apenas ensaios clínicos randomizados demonstrou que a neuromonitorização do nervo laríngeo recorrente em tireoidectomias possivelmente reduz ligeiramente o risco de paralisia transitória das pregas vocais, mas provavelmente faz pouca ou nenhuma diferença no risco de paralisia permanente.

Palavras-chave: Tireoidectomia; Paralisia de prega vocal; Neuromonitorização; Meta-análise; Revisão sistemática.

Abstract

ABSTRACT

Siqueira, T.F. **Monitoring of recurrent laryngeal nerve in thyroidectomies. Systematic review and Meta-analysis.** 2018. Thesis (Master) – Botucatu Medical School, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2018.

Introduction: Vocal cord paralysis is characterized as one of the main complications and sequels after thyroidectomy. The conventional technique comprises the visual identification of the nerve path for its preservation and recurrent laryngeal nerve (RLN) neuromonitoring during thyroid surgery aims to reduce the risk of paralysis due to injury to the RLN, but its usefulness is still debatable.

Objectives: To determine through systematic review if the use of neuromonitoring of the RLN during thyroidectomies actually presents benefits compared to the conventional technique of only identification of the nerve during surgery, especially in terms of reducing the risk of vocal fold paralysis, whether transient or permanent.

Materials and Methods: The search in the main databases, MEDLINE, LILACS, SCOPUS, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); clinicaltrials.gov and additional sources was performed in May 2018. A systematic review and meta-analysis was done using the fixed-effects model. GRADE was used to classify the quality of the evidence. The primary endpoints evaluated were the total nerve paralysis for nerves at risk, transient and permanent paralyzes, and surgery time comparing the two techniques. As secondary outcomes, the time of surgery was evaluated. We also evaluated as subgroup analysis the transient and permanent paralysis in a group of patients with high and low risk of RLN injury.

Results: Four randomized clinical trials involving 1.379 patients undergoing thyroidectomy using neuromonitoring or with identification only of the RLN, of which 2.605 was the total number of nerves at risk evaluated. Neuromonitoring reduced the risk of total (transient and permanent) vocal fold paralysis after thyroidectomies (RR 0.64, 95% CI 0.93 to 0.95, $I^2 = 30\%$), as well as decreased the risk of transient paralysis (RR 0.60, 95% CI 0.38 to 0.95, $I^2 = 10\%$), but did not decrease the risk of permanent paralysis (RR 0.84, 95% CI 0.36 to 1.93, $I^2 = 0\%$). The analysis of the mean time of surgery was conducted in two studies, however, the heterogeneity between the studies was greater than 75% and the meta-analysis was not appropriate to establish the difference in the mean time of surgery between the groups. As the analysis of subgroups, it was observed that neuromonitoring did not reduce the risk of transient paralysis (RR 0.61, 95% CI 0.28 to 1.31, $I^2 = 0\%$) and neither the risk of permanent paralysis in low-risk thyroidectomies (RR 1.03, 95% CI 0.21 to 5.07, I^2 not applicable). As it also did not reduce the risk of transient paralysis (RR 0.75, 95% CI 0.18 to 3.07, $I^2 = 71\%$) and permanent vocal fold paralysis in high-risk thyroidectomies (RR 0.69, 95% CI 0.27 to 1.79, $I^2 = 4\%$).

Conclusions: This meta-analysis using only randomized clinical trials has demonstrated that recurrent laryngeal nerve neuromonitoring in thyroidectomies possibly slightly reduces the risk of transient vocal fold paralysis but probably makes little or no difference in the risk of permanent paralysis.

Key words: Thyroidectomy; Vocal fold paralysis; Neuromonitoring; Meta-analysis; Systematic review.

Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Relação Anatômica entre a Tireóide e o Nervo Laríngeo Recorrente	20
Figura 2.	Movimentação normal das Pregas Vocais	21
Figura 3.	Paralisia das Pregas Vocais.....	22
Figura 4.	Tubo de Monitorização Orotraqueal	24
Figura 5.	Etapas da Neuromonitorização	25
Figura 6.	Fluxograma da Revisão Sistemática	36
Figura 7.	Risco de viés dos estudos incluídos.....	40
Figura 8.	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 Identificação somente	42
Figura 9.	Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias transitórias do NLR por nervos em risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Identificação somente	43
Figura 10.	Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias permanentes do NLR por nervos em risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à identificação somente	43
Figura 11.	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 Identificação somente	45
Figura 12.	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 Identificação somente	45

Figura 13. 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 Identificação somente.....	46
Figura 14. 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 Identificação somente.....	47
Figura 15. Gráfico de floresta da diferença media de tempo de cirurgia entre o grupo de pacientes submetidos à tireoidectomia com Neuromonitorização comparados ao grupo com Identificação somente do NLR. Apresentação dos dados isolados de cada estudo	48

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos excluídos e razão da exclusão	38
Tabela 2. Estudos incluídos	39
Tabela 3. Resumo dos desfechos primários (GRADE)	49

Sumário

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. OBJETIVO	28
3. MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1 - Critérios para considerar os estudos para esta revisão	30
3.2 - Estratégia de busca para identificação dos estudos	30
3.3 - Seleção dos estudos	31
3.4 - Critérios de inclusão e exclusão	31
3.5 - Análise de Subgrupos	32
3.6 - Extração e gerenciamento de dados	32
3.7- Avaliação dos riscos de vieses	33
3.8 - Quantificação do Efeito da Intervenção	33
3.9 - Síntese dos resultados	33
3.10 - Parecer ético	34
4. RESULTADOS	36
4.1 - Estudos excluídos	37
4.2 - Estudos incluídos	39
4.3 - Análise descritiva dos estudos incluídos	40
4.4 - Efeitos da Intervenção - Desfechos Primários	42
4.4.1 Paralisias do Nervo Laríngeo Recorrente por nervos em risco: Total, Transitória e Permanente	42
4.4.1.1 O total de paralisias do NLR	42
4.4.1.2 Paralisias transitórias do NLR	43
4.4.1.3 Paralisias permanentes do NLR	43

4.5 - Análise de Subgrupos	44
4.5.1 Paralisias do nervo laríngeo recorrente em pacientes com nervos em Baixo Risco de injúria: Transitórias e Permanentes	44
4.5.1.2 Paralisias transitórias do NLR em pacientes com nervos em Baixo Risco de injúria.....	44
4.5.1.3 Paralisias permanentes do NLR em pacientes com nervos em Baixo Risco de injúria.....	45
4.5.2 Paralisias do Nervo Laríngeo Recorrente em pacientes com nervos em Alto Risco de injúria: Transitórias e Permanentes	45
4.5.2.1 Paralisias transitórias do NLR em pacientes com nervos em Alto Risco de injúria.....	46
4.5.2.2 Paralisias permanentes do NLR em pacientes com nervos em Alto Risco de injúria.....	46
4.6 - Desfecho secundário	47
4.6.1 Tempo Médio de Cirurgia (em minutos) entre os Grupos por número de pacientes (Neuromonitorização versus Identificação somente do NLR)	47
4.7. Avaliação da Qualidade da Evidência	48
5. DISCUSSÃO	51
6.CONCLUSÕES	55
6.1 - Implicações para A Pesquisa.....	55
6.2 - Implicações para a prática no HC-FMB-UNESP	55
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

Introdução

de fonoterapia, obtendo melhor fechamento glótico e recuperação da qualidade vocal.

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 pregas 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.

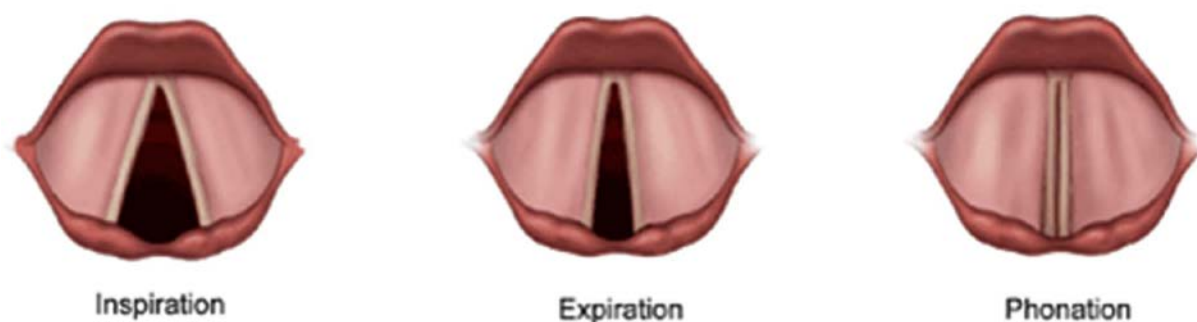


Figura 2 - Movimentação normal das Pregas Vocais.
Fonte: Truong A, Truong DT [11].

A visualização direta ou identificação do trajeto 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].

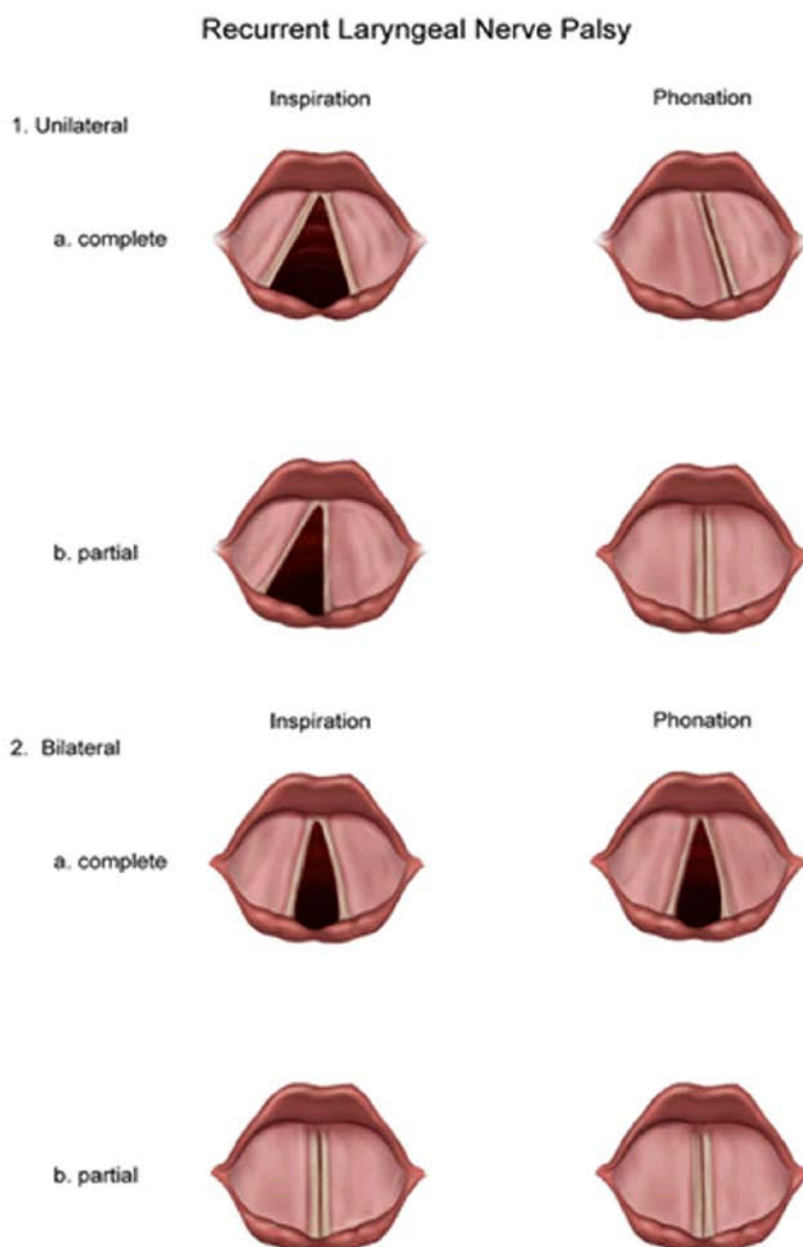


Figura 3: Paralisia das Pregas Vocais.
 Fonte: Truong A, Truong DT [11].

Quando os nervos encontram-se sob alto risco de lesão, como em tireoidectomias devido a bócio mergulhante, reoperações e carcinoma de tireóide avançados, a paralisia do NLR pode ocorrer mesmo em mãos experientes [9,10]. Sendo assim, a neuromonitorização (NMT) intraoperatória 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 de 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.

Atualmente, existem dois métodos de neuromonitorização intraoperatória, intermitente e contínua, sendo que 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 [2,12-14]. O método contínuo foi desenvolvido como solução para tal problema, por permitir a monitorização em tempo real [15-18].

A neuromonitorização intraoperatória contínua (C-NMT) compreende a 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-NMT 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

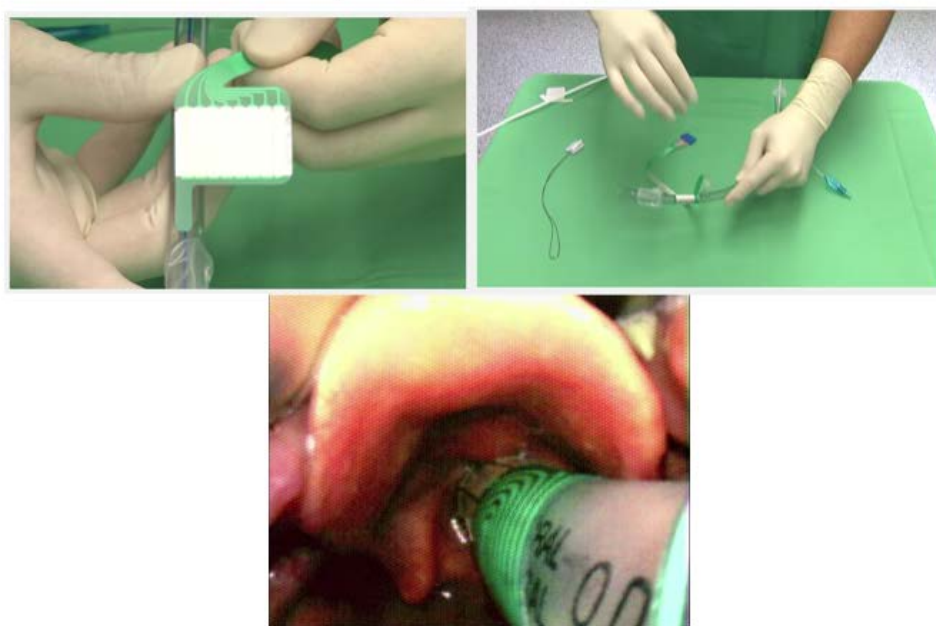


Figura 4 - Tubo de Monitorização Orotraqueal.

Fonte: Musholt, J. Continuous Monitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve – Inomed [Internet]. Emmendingen; 2015 [citado 22 Set 2017]. Vídeo: 7:27 min. Disponível em: 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 da estimulação do Nervo Vago (arritmias, alterações hemodinâmicas e dos padrões respiratórios pela estimulação do sistema nervoso autônomo) [18,19].

Estudos que comparam a incidência de paralisias das pregas vocais usando a neuromonitorização do NLR *versus* a identificação somente do mesmo durante tireoidectomias não obtiveram diferença estatística significativa [20-22].

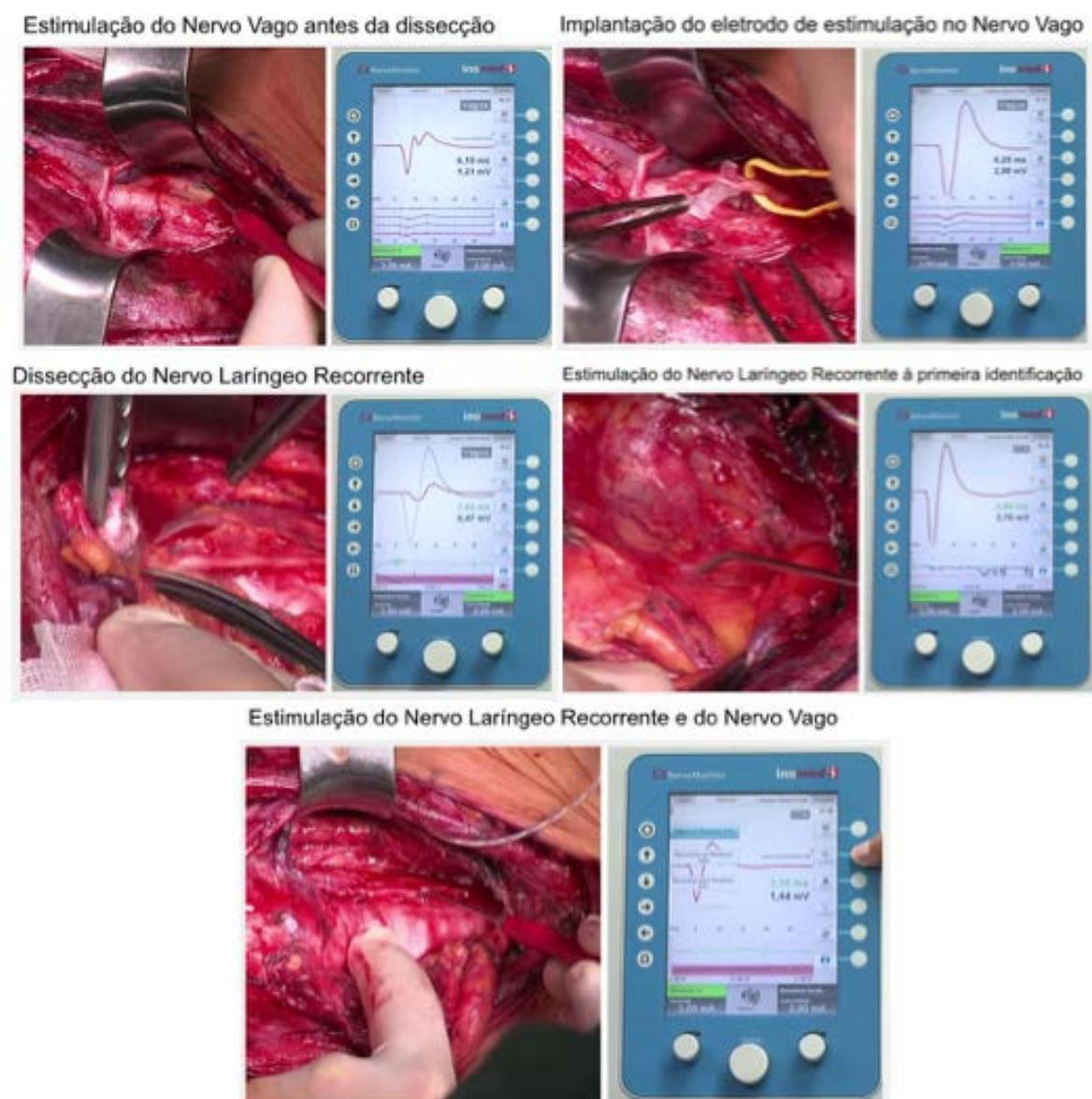


Figura 5 - Etapas da Neuromonitorização.

Fonte: Musholt, J. Continuous Monitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve – Inomed [Internet]. Emmendingen; 2015 [citado 22 Set 2017]. Vídeo: 7:27 min. Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=E_FYTQKDhpY.

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 à técnica inadequada, 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].

Existem oito revisões sistemáticas comparando a NMT com a Identificação somente (IDS) do NLR [20,21,22,82,83,84,85,86], e um estudo que compara essas revisões [87]. Analisando-se os resultados divergentes dessas revisões observa-se que sete delas incluíram estudos observacionais e estudos prospectivos não randomizados além de ensaios clínicos randomizados (ECR), e aquela que incluiu somente ECR, publicada em 2013, analisou também o nervo laríngeo superior.

Como foram publicados outros estudos primários nos últimos anos, e o assunto ainda continua controverso, achamos válido realizar uma revisão sistemática atualizada incluindo somente ECR que analisem somente o NLR.

Objetivo

2. OBJETIVO

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

Materiais e Métodos

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 - Critérios para considerar os estudos para esta revisão

Foi realizada baseado no método da Cochrane para Revisões sistemáticas a pesquisa de ensaios clínicos randomizados que comparassem a incidência de paralisias de pregas vocais em pacientes submetidos à tireoidectomia com neuromonitorização do nervo laríngeo recorrente *versus* identificação somente do mesmo.

Tipos de estudos: ECR que comparem a incidência de paralisias de pregas vocais em pacientes submetidos à tireoidectomia com neuromonitorização no nervo laríngeo recorrente *versus* identificação somente do mesmo.

Participantes: pacientes submetidos à tireoidectomia.

Intervenção: Neuromonitorização do NLR

Controle: Identificação 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

3.2 - 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); clinicaltrials.gov 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 (TFS E JVT), 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, Recurrent **or** Laryngeal Nerves, Recurrent **or** Nerve, Recurrent Laryngeal **or** Nerves, Recurrent Laryngeal **or** Recurrent Laryngeal Nerves **or** Laryngeal Nerve, Inferior **or** Inferior Laryngeal Nerve **or** Inferior Laryngeal Nerves **or** Laryngeal Nerves, Inferior **or** Nerve, Inferior Laryngeal **or** Nerves, Inferior Laryngeal) **and** (Monitoring) **and** (Thyroidectomy or Thyroidectomies).

3.3 - Seleção dos estudos

Inicialmente os estudos foram agrupados, e removidos os artigos duplicados utilizando o programa EndNote. 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 (TFS e AJMC), 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 (JVT) foi decisiva. Foram documentadas as razões para a exclusão de qualquer artigo.

3.4 - Critérios de inclusão e exclusão

Os estudos deveriam atender os seguintes critérios: ECR comparando as 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 Identificação somente do mesmo; deveriam apresentar laringoscopia pré-operatória e pós-operatória e documentação do tempo de seguimento dos pacientes. A documentação da paralisia de prega vocal deveria ser registrada pela constatação, por meio do exame clínico

endoscópico ou laringoscopia indireta, da imobilidade da prega vocal, consequente à injúria do NLR, antes e depois da tireoidectomia, se presentes.

Foram excluídos estudos retrospectivos e prospectivos não randomizados, estudos com grupos heterogêneos ou com impossibilidade de extração fidedigna dos dados, estudos em que houve duplicação dos dados dos pacientes incluídos e estudos não comparativos, isto é, estudos que não comparassem os desfechos de paralisia de prega vocal nos dos grupos de pacientes, da intervenção (NMT) e controle (IDS). Não houve restrição de idioma.

3.5 - Análise de Subgrupos

Para a análise de subgrupos considerou-se que em reoperações, doenças malignas avançadas (estádios III e IV, segundo a classificação AJCC/TNM para o carcinoma diferenciado de tireóide) ou com necessidade de dissecação do compartimento central (esvaziamento cervical nível VI), casos de bócio de grande volume (maiores que 100 cm³), bócio retroesternal e tireotoxicose (doença de Graves) a cirurgia foi considerada de alto risco para lesão do nervo laríngeo recorrente e, consequente maior risco de paralisia de prega vocal pós-operatória. Enquanto, em pacientes com doença maligna em estágio precoce (estádios I e II), glândulas de pequeno volume, bócio multinodular atóxico e nódulos tireoidianos solitários, a tireoidectomia foi considerada como baixo risco para lesão do nervo [3].

3.6 - 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 (TFS e JVT) extraíram de forma independente todos os dados relativos às intervenções estudadas. Quaisquer divergências foram resolvidas por discussão.

3.7 - Avaliação dos riscos de vieses

Dois autores (TFS e AJMC) avaliariam independentemente o risco de viés de cada estudo usando a ferramenta 'Risk of viés' para revisões Cochrane. Eventuais desacordos foram resolvidos por consenso ou com a consulta de uma terceira parte (JVT).

3.8 - 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%.

3.9 - 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 Revman 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.

Usamos os princípios do sistema GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) para avaliar a qualidade da evidência e força da recomendação dos desfechos primários e construímos uma tabela de resumo dos desfechos primários usando o software GRADE [25]

3.10 - 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.

Resultados

4. RESULTADOS

Resultados da pesquisa: as pesquisas realizadas nas bases eletrônicas para detecção bibliográfica dos objetivos deste trabalho foram realizadas dia 02/05/2018 fornecendo 1518 artigos, colhidos nas bases PUBMED (428), EMBASE (502), Web of Science (198), LILACS (0), Scopus (357) e Cochrane Library (33). Após exclusão das duplicatas restaram 613 artigos. Verificou-se, após análise inicial dos respectivos títulos e resumos, que 557 artigos não se encaixavam no objetivo do trabalho para a leitura completa do texto. Cinquenta e seis estudos foram eleitos para leitura completa de seus textos (figura 6).

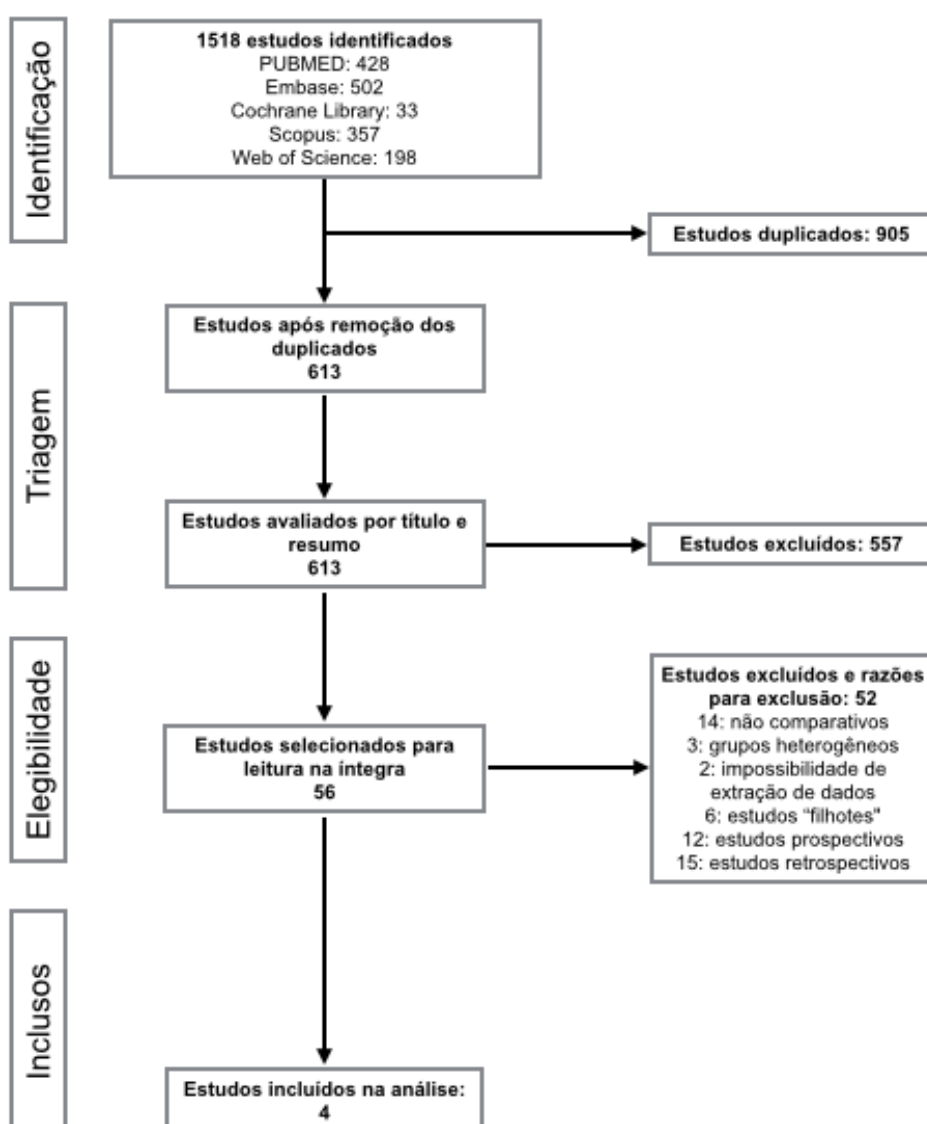


Figura 6 - Fluxograma da Revisão Sistemática

4.1 - Estudos excluídos

Cinquenta e dois estudos foram excluídos: quatorze estudos não eram comparativos; três estudos apresentavam heterogeneidade dos grupos, isto é, tratavam-se de estudos nos quais se utilizou a database dos países para extração de informações, sem uniformidade dos protocolos entre os serviços. Dois estudos foram removidos devido à impossibilidade de extração exata dos resultados entre os grupos; seis estudos foram excluídos devido a multiplicação de dados, isto é, aqueles em que os pacientes já foram incluídos em outro estudo do mesmo autor. Por fim, restaram vinte e sete estudos os quais se enquadravam nos critérios de inclusão, porém também foram excluídos da meta-análise: doze estudos eram prospectivos não randomizados e quinze estudos eram retrospectivos. (Tabela 1)

Tabela 1 - Estudos excluídos e razão da exclusão

Estudo	Razão da exclusão
<i>Alesina et al. 2014 [26]</i>	estudo prospectivo não randomizado
<i>Caló et al. 2016 [30]</i>	estudo prospectivo não randomizado
<i>Chan et al. 2006 [8]</i>	estudo prospectivo não randomizado
<i>Chuang et al. 2013 [52]</i>	estudo prospectivo não randomizado
<i>Duclos et al. 2011 [32]</i>	estudo prospectivo não randomizado
<i>Mirallié et al. 2017 [53]</i>	estudo prospectivo não randomizado
<i>Netto et al. 2007 [36]</i>	estudo prospectivo não randomizado
<i>Pardal-Refoyo et al. 2012 [37]</i>	estudo prospectivo não randomizado
<i>Stevens et al. 2012 [40]</i>	estudo prospectivo não randomizado
<i>Terris et al. 2007 [81]</i>	estudo prospectivo não randomizado
<i>Thomusch et al. 2003 [78]</i>	estudo prospectivo não randomizado
<i>Wojczak et al. 2016 [42]</i>	estudo prospectivo não randomizado
<i>Anuwong et al. 2016 [42]</i>	estudo retrospectivo
<i>Atallah et al. 2009 [28]</i>	estudo retrospectivo
<i>Barczynski et al. 2014 [12]</i>	estudo retrospectivo
<i>Brajcich et al. 2016 [29]</i>	estudo retrospectivo
<i>Danschutter et al. 2015 [31]</i>	estudo retrospectivo
<i>Demiryas et al. 2015 [73]</i>	estudo retrospectivo
<i>Dralle et al. 2004 [2]</i>	estudo retrospectivo
<i>Frattini et al. 2010 [33]</i>	estudo retrospectivo
<i>Gremillion et al. 2012 [34]</i>	estudo retrospectivo
<i>Robertson et al. 2004 [9]</i>	estudo retrospectivo
<i>Shindo et al. 2017 [39]</i>	estudo retrospectivo
<i>Sopinski et al. 2017 [74]</i>	estudo retrospectivo
<i>Witt et al. 2005 [41]</i>	estudo retrospectivo
<i>Yarbrough et al. 2004 [43]</i>	estudo retrospectivo
<i>Agha et al. 2008 [80]</i>	estudo retrospectivo
<i>Alqurayshi et al. 2016 [77]</i>	estudo com grupos heterogêneos
<i>Godballe et al. 2014 [68]</i>	estudo com grupos heterogêneos
<i>Bergenfelz et al. 2016 [67]</i>	estudo com grupos heterogêneos
<i>Adamczewski et al. 2015 [69]</i>	impossibilidade de extração de dados
<i>Thomusch et al. 2004 [55]</i>	impossibilidade de extração de dados
<i>Alesina et al. 2012 [79]</i>	multiplicação de dados
<i>Barczynski et al. 2011 [72]</i>	multiplicação de dados
<i>Caló et al. 2014 [71]</i>	multiplicação de dados
<i>Caló et al. 2014 [70]</i>	multiplicação de dados
<i>Caló et al. 2013 [46]</i>	multiplicação de dados
<i>Wojczak et al. 2017 [75]</i>	multiplicação de dados
<i>Christoforides et al. 2017 [76]</i>	não comparativo
<i>Chiang et al. 2011 [56]</i>	não comparativo
<i>Hermann et al. 2004 [57]</i>	não comparativo
<i>Lorenz et al. 2014 [58]</i>	não comparativo
<i>Mangano et al. 2016 [59]</i>	não comparativo
<i>Phelan et al. 2014 [60]</i>	não comparativo
<i>Schneider et al. 2016 [61]</i>	não comparativo
<i>Steures et al. 2003 [62]</i>	não comparativo
<i>Terris et al. 2015 [54]</i>	não comparativo
<i>Wojczak et al. 2017 [63]</i>	não comparativo
<i>Zheng et al. 2015 [64]</i>	não comparativo
<i>Eisele et al. 1996 [65]</i>	não comparativo
<i>Liu et al. 2016 [66]</i>	não comparativo
<i>Loch-Wilkinson et al. 2007</i>	não comparativo

4.2 - Estudos incluídos

Dentre os quatro estudos incluídos um foi conduzido na Polônia, um na Itália, um na China e um na Turquia.

Os quatro estudos incluíram um total de 1.379 pacientes submetidos à tireoidectomia utilizando a Neuromonitorização ou com a Identificação somente do NLR, sendo 2.605 o número total de nervos em risco, com 1.306 nervos em risco (50,13%) no grupo de pacientes submetidos à tireoidectomia com Neuromonitorização do NLR e 1.299 nervos em risco (49,86%) no grupo de pacientes submetidos à tireoidectomia com Identificação somente do NLR (Tabela 2). O risco de viés dos estudos encontra-se na tabela 3.

Tabela 2 - Estudos incluídos

Autor	Tempo de seguimento (meses)	Nº de Pacientes		Nervos em Risco		Paralisias Total		Paralisias Transitórias		Paralisias Permanentes	
		NMT	IDS	NMT	IDS	NM	IDS	NMT	IDS	NMT	IDS
<i>Barczynski et al. 2009</i>	12	500	500	1000	1000	27	50	19	38	8	11
<i>Diogini et al. 2009</i>	12	36	36	55	57	1	3	1	3	0	0
<i>Hei et al. 2016</i>	6	33	37	41	43	7	4	5	3	2	1
<i>Sari et al. 2010</i>	12	123	114	210	199	3	3	3	3	0	0

NMT: Neuromonitorização
IDS: Identificação somente

Barczynski 2009	Diogini 2009	Hei 2016	Sari 2010	
				Geração da sequência aleatória
				Ocultação da alocação
				Cegamento de participantes e profissionais
				Cegamento de avaliadores de desfecho
				Desfechos incompletos
				Relato de desfecho seletivo
				Outras fontes de viés

	Baixo risco		Risco Incerto		Alto risco
--	-------------	--	---------------	--	------------

Figura 7 - Risco de viés dos estudos incluídos

4.3 - Análise descritiva dos estudos incluídos

A 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 frequência de paralisias transientes e permanentes do NLR após tireoidectomias totais em dois grupos: grupo (A) Identificação de NLR isolada e grupo (B) com monitorização contínua do nervo durante a cirurgia. Os pacientes foram randomizados para dois grupos iguais de 500 pacientes 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 à 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. Aparelho utilizado: Neurosign100 system (Inomed, Teningen, Germany). Cada grupo tinha 1000 NLRs em risco. Os pacientes foram cegados para a atribuição do grupo.

A constatação de paralisia no pós-operatório realizou-se através do exame de laringoscopia indireta por um médico otorrinolaringologista antes, 2 semanas após, 1,2,4,6 e 12 meses após a cirurgia. 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.

Diogini *et al.* [44], 2009, avaliaram em estudo randomizado, em um único centro na Itália, em 2007, compreendendo 72 pacientes submetidos à cirurgia de tireoidectomia sob técnica minimamente invasiva com auxílio endoscópico. O grupo controle apresentou 36 pacientes, assim como o grupo da intervenção, o qual, além do auxílio endoscópico, o NLR foi identificado e monitorizado continuamente. A alocação dos pacientes entre os grupos foi feita de acordo com o dia da admissão. Aparelho utilizado: NIM Response 2.0 system (Medtronic Xomed). Os desfechos avaliados foram tempo operatório médio, representação do nervo, comprimento da incisão e morbidade, esta última, descrita como o número de paralisias transitórias e permanentes do NLR.

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 associada à estimulação do nervo vago ou o NLR durante momentos críticos e manobras preocupantes durante a cirurgia de tireóide 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 identificação visual intraoperatória do nervo. Aparelho utilizado: NIM Response 2.0 system (Medtronic Xomed, Jacksonville, FL). Os desfechos avaliados foram a taxa de paralisias permanentes e transitórias do NLR em dois grupos, correlação entre as causas de paralisia com a experiência do cirurgião, a relação do nervo com o tumor e a presença de cicatrizes.

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 dois grupos, 237 pacientes foram randomizados, excluídos os pacientes com bócio retroesternal e reoperações, assim como exclui-se do resultado final os nervos previamente lesionados. Os pacientes foram alocados nos dois grupos, intervenção e controle, de acordo com o número de uma tabela aleatória. A randomização foi realizada por residentes. Aparelho utilizado: Sistemas de Monitoramento baseados do tubo Endotraqueal (eg, Medtronic NIM, Jacksonville, FL). 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.

4.4 - Efeitos da Intervenção - Desfechos Primários:

4.4.1 Paralisias do Nervo Laríngeo Recorrente por nervos em risco: Total, Transitória e Permanente

4.4.1.1 O total de paralisias do NLR

A meta-análise do total paralisias do NLR por nervos em risco foi conduzida em quatro estudos com 2.605 nervos em risco e demonstrou diferença significativa a favor da neuromonitorização; (RR 0,64; IC 95% de 0,43 a 0,95, I²= 30%); (figura 8).

De acordo com resultados da meta-análise observamos que a neuromonitorização gerou a redução do risco do total paralisias (transitórias e permanentes) de prega vocal em tireoidectomias comparado à identificação somente do NLR.

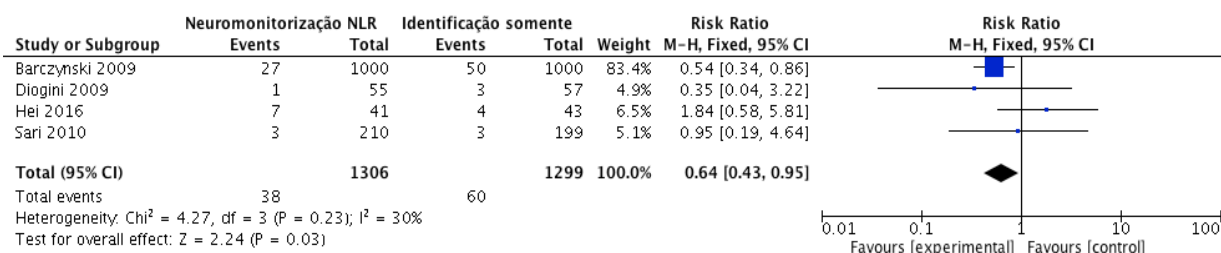


Figura 8. Gráfico de floresta da razão de risco para o total de paralisias do NLR por nervos em risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Identificação somente - Meta análise aplicando efeito fixo em quatro estudos (RR 0.64, 95% CI 0,43 a 0,95).

4.4.1.2 Paralisias transitórias do NLR

A meta-análise das paralisias transitórias do NLR por nervos em risco também foi conduzida em quatro estudos com 2.605 nervos em risco e assim como a meta-análise do total de paralisias, demonstrou diferença significativa a favor da neuromonitorização; (RR 0,60; IC 95% de 0,38 a 0,95, I² = 10%); (figura 9), gerando a redução do risco de paralisias transitórias de prega vocal em tireoidectomias comparado à identificação somente do NLR.

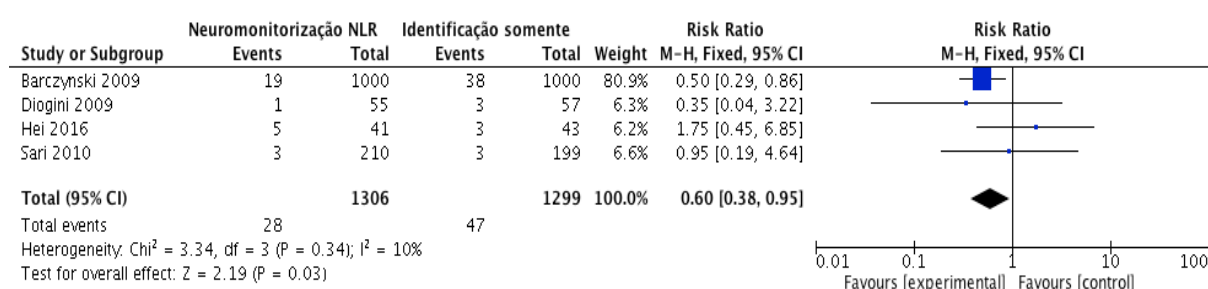


Figura 9. Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias transitórias do NLR por nervos em risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Identificação somente - Meta análise aplicando efeito fixo em quatro estudos (RR 0.60, 95% CI 0,38 a 0,95).

4.4.1.3 Paralisias permanentes do NLR

A meta-análise das paralisias permanentes do NLR por nervos em risco também foi conduzida em quatro estudos com 2.605 nervos em risco, no entanto, diferentemente da meta-análise das paralisias transitórias, não demonstrou diferença significativa a favor da neuromonitorização; (RR 0,84; IC 95% de 0,36 a 1,93, I² = 0%); (figura 10).

Desse modo, observou-se que a Neuromonitorização não diminuiu o risco de paralisias permanentes de prega vocal em tireoidectomias.

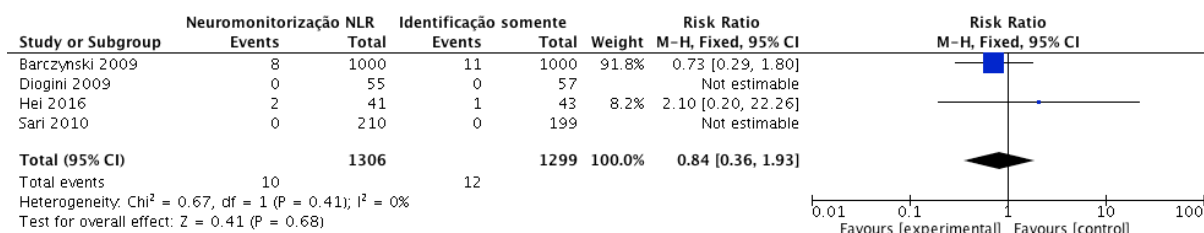


Figura 10. Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias permanentes do NLR por nervos em risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à identificação somente - Meta análise aplicando efeito fixo em quatro estudos (RR 0.84, 95% CI 0,36 a 1,93).

4.5 - Análise de Subgrupos:

4.5.1 Paralisias do Nervo Laríngeo Recorrente em pacientes com nervos em Baixo Risco de injúria: Transitórias e Permanentes

A análise das paralisias do NLR em pacientes com nervos em Baixo Risco de injúria foi conduzida em dois estudos, Barczynski *et al.* 2009 e Diogini *et al.* 2009, os quais 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). No caso de Diogini *et al.* 2009, todos os pacientes do estudo foram incluídos nessa meta-análise devido ao fato de desconsiderarem nos critérios de inclusão as reoperações, injúria prévia do NLR, doença de Graves, pacientes com sinais de tireoidite à ultrassonografia, sinais intra-operatórios de acometimento tumoral do NLR, esvaziamento cervical nível VI, além de todos os bócios serem menores de 100cm³.

4.5.1.2 Paralisias transitórias do NLR em pacientes com nervos em Baixo Risco de injúria

A meta-análise das paralisias transitórias do NLR em pacientes com nervos em baixo risco foi conduzida em dois estudos com 1.104 nervos em risco e não demonstrou diferença significativa a favor da neuromonitorização; (RR 0,61; IC 95% de 0,28 a 1,31, I² = 0%); (figura11).

De acordo com resultados da meta-análise observamos que a neuromonitorização não gerou a redução do risco do total paralisias transitórias de prega vocal em pacientes com nervos em Baixo Risco de injúria em tireoidectomias comparado à identificação somente do NLR.

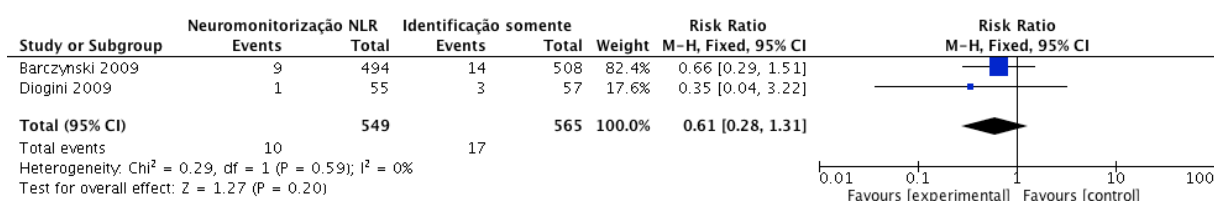


Figura 11. Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias transitórias do NLR por nervos em baixo risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Identificação somente - Meta análise aplicando efeito fixo em dois estudos (RR 0.61, 95% CI 0,28 a 1,31).

4.5.1.3 Paralisias permanentes do NLR em pacientes com nervos em Baixo Risco de injúria

A meta-análise das paralisias permanentes do NLR em pacientes com nervos em baixo risco também foi conduzida em dois estudos com 1.104 nervos em risco e assim como na meta-análise das paralisias transitórias em nervos com baixo risco, não demonstrou diferença significativa a favor da neuromonitorização; RR 1,03; IC 95% de 0,21 a 5,07, I² não aplicável); (figura 12).

De acordo com resultados da meta-análise observamos que a neuromonitorização não gerou a redução do risco do total paralisias permanentes de prega vocal em pacientes com nervos em Baixo Risco de injúria em tireoidectomias comparado à identificação somente do NLR.

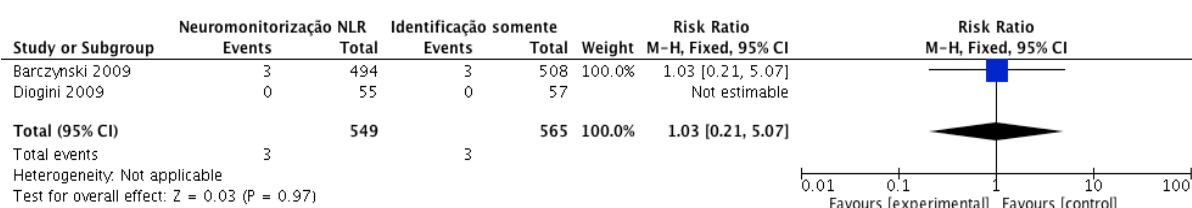


Figura 12. Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias permanentes do NLR por nervos em baixo risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Identificação somente - Meta análise aplicando efeito fixo em dois estudos (RR 1.03, 95% CI 0,21 a 5,07).

4.5.2 Paralisias do Nervo Laríngeo Recorrente em pacientes com nervos em Alto Risco de injúria: Transitórias e Permanentes

A análise das paralisias do NLR por nervos em Alto Risco foi conduzida em dois estudos, Barczynski *et al.* 2009 e Hei *et al.* 2016, 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), bócio de grande volume (maiores que 100cm³), bócio retroesternal e tireotoxicose (doença de Graves). No caso de Hei *et al.* 2016, todos os pacientes do estudo foram incluídos nessa meta-análise devido ao fato de avaliarem somente pacientes submetidos à reoperações de tireoidectomia.

4.5.2.1 Paralisias transitórias do NLR em pacientes com nervos em alto risco de injúria

A meta-análise das paralisias transitórias do NLR em pacientes com nervos em alto risco foi conduzida em dois estudos com 1.082 nervos em risco e não demonstrou diferença significativa a favor da neuromonitorização; (RR 0,75; IC 95% de 0,18 a 3,07, I² = 71%); (figura 13).

De acordo com resultados da meta-análise observamos que a neuromonitorização não gerou a redução do risco do total paralisias transitórias de prega vocal em pacientes com nervos em Alto Risco de injúria em tireoidectomias comparado à identificação somente do NLR.

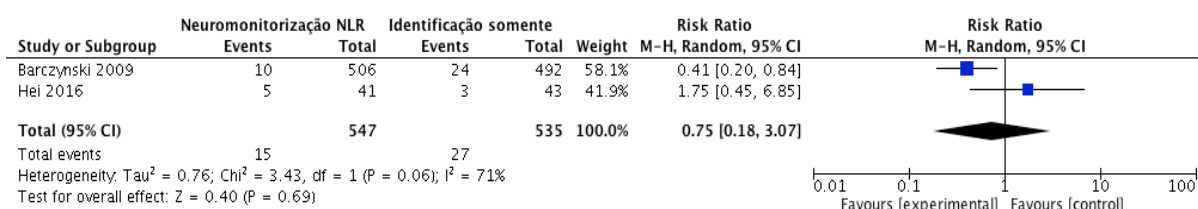


Figura 13. Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias transitórias do NLR por nervos em alto risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Identificação somente - Meta análise aplicando efeito randômico, devido à heterogeneidade maior que 40%, em dois estudos (RR 0.75, 95% CI 0,18 a 3,07).

4.5.2.2 Paralisias permanentes do NLR em pacientes com nervos em Alto Risco de injúria

A meta-análise das paralisias permanentes do NLR em pacientes com nervos em alto risco também foi conduzida em dois estudos com 1.082 nervos em risco e assim como na meta-análise das paralisias transitórias em nervos com alto

risco, não demonstrou diferença significativa a favor da neuromonitorização; (RR 0,69; IC 95% de 0,27 a 1,79, I² = 4%); (figura 14).

Sendo assim, segundo os resultados da meta-análise observamos que a neuromonitorização não gerou a redução do risco do total paralisias permanentes de prega vocal em pacientes com nervos em Alto Risco de injúria em tireoidectomias comparado à identificação somente do NLR.

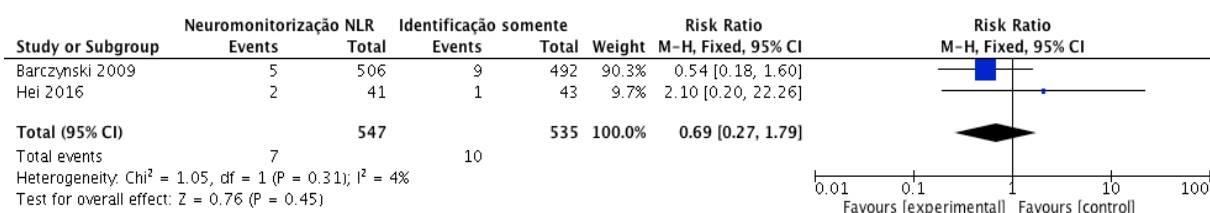


Figura 14. Gráfico de floresta da razão de risco para paralisias permanentes do NLR por nervos em alto risco do grupo com Neuromonitorização do NLR comparados à Identificação somente - Meta análise aplicando efeito fixo em dois estudos (RR 0.69, 95% CI 0,27 a 1,79).

4.6 - Desfecho secundário:

4.6.1 Tempo Médio de Cirurgia (em minutos) entre os Grupos por número de pacientes (Neuromonitorização *versus* Identificação somente do NLR)

A análise da média do tempo de cirurgia foi conduzida em dois estudos onde foi possível a extração dos dados. Como a heterogeneidade entre os estudos foi maior que 75% a metanálise não é apropriada, sendo cada um dos estudos mostrado isoladamente. No estudo de Barczynski 2009 o tempo foi maior na neuromonitorização (diferença média 8,8 min. IC 95% 5,6 a 12,0), no estudo de Sari 2010 o tempo foi menor na neuromonitorização (diferença média 13,7 min. IC 95% 21,5 a 19,9). (figura 15)

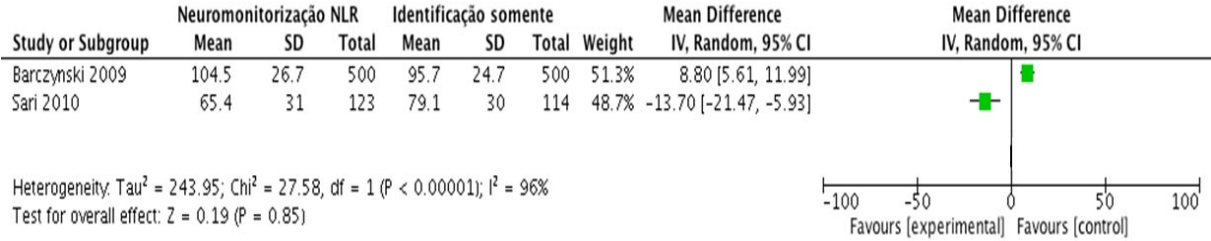


Figura 15. Gráfico de floresta da diferença media de tempo de cirurgia entre o grupo de pacientes submetidos à tireoidectomia com Neuromonitorização comparados ao grupo com Identificação somente do NLR. Apresentação dos dados isolados de cada estudo.

4.7 Avaliação da Qualidade da Evidência

A graduação da qualidade da evidência e força da recomendação dos desfechos primários encontram-se na tabela 3.

Tabela 3 - Resumo dos desfechos primários (GRADE)

Neuromonitorização do NLR comparada com identificação somente do NLR para tireoidectomias					
Paciente ou população: pacientes submetidos à tireoidectomias Local: hospital					
Intervenção: neuromonitorização do NLR					
Comparação: identificação somente do NLR					
Desfechos	Riscos comparativos ilustrativos* (IC 95%)		Efeito relativo(IC 95%)	Nº de participant e (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
	Risco Assumido	Risco correspondente			
	[controle]	[experimental]			
Total de Paralisias do NLR por nervos em risco seguimento = 6 a 12 meses	População de risco		RR 0,64 (0,43 a 0,95)	2605 (4)	⊕⊕⊕⊖ moderado ¹
	46 por 1000	29 por 1000 (20 a 44)			
Paralisias Transitórias do NLR por Nervos em Risco seguimento = 6 a 12 meses	População de risco		RR 0,60 (0,38 a 0,95)	2605 (4)	⊕⊕⊕⊖ moderado ¹
	36 por 1000	22 por 1000 (14 a 34)			
Paralisias Permanentes do NLR por Nervos em Risco seguimento = 6 a 12 meses	População de risco		RR 0,84 (0,36 a 1,93)	2605 (4)	⊕⊕⊕⊖ moderado ¹
	9 por 1000	8 por 1000 (3 a 17)			
* A base para o risco assumido (por exemplo, o risco mediano do grupo de controle em todos os estudos) é fornecida em notas de rodapé. O risco correspondente (e seu intervalo de confiança de 95%) baseia-se no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%). * IC: Intervalo de confiança; RR: Razão de Risco; NLR: Nervo laríngeo recorrente					
Graus de notas do GRADE Working Group Alta qualidade: É muito improvável que pesquisas posteriores mudem nossa confiança na estimativa do efeito. Qualidade moderada: É provável que mais pesquisas tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e possam alterar a estimativa. Baixa qualidade: É muito provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e possam alterar a estimativa. Qualidade muito baixa: estamos muito incertos sobre a estimativa.					

Notas

1- evidência rebaixada devido ao risco de viés na seleção dos pacientes e o cegamento dos avaliadores de desfecho

Discussão

5. DISCUSSÃO

O uso da NMT na cirurgia da tireoide vem ganhando aceitação crescente entre os cirurgiões endócrinos e de cabeça do pescoço devido às várias vantagens intra-operatórias, e recentemente foi bem padronizada [51]. No entanto, os resultados da NMT durante a tireoidectomia ainda são muito controversos.

Devido esta controvérsia, oito revisões sistemáticas já foram publicadas comparando os resultados da NMT contra a identificação somente do NLR. A primeira delas publicada em 2011 (Higgins 2011 [20]) não encontrou diferença entre usar ou não usar NMT. Este estudo incluiu somente um ECR, sete estudos comparativos e 34 série de casos. Em 2013 foram publicadas duas revisões, uma delas (Zheng 2013 [82]) incluiu dois ECR e 12 comparativos. Concluíram que a NMT reduzia o número de paralisia transitória, mas não o número de paralisias permanentes. Na outra revisão (Sanabria 2013 [21]) foram incluídos somente ECR, e não foi encontrada diferença entre os dois tipos de intervenção, mas neste estudo foram incluídos tanto o NLR como o nervo laríngeo superior. Em outra revisão publicada em 2014, onde foram incluídos três ECR, sete estudos prospectivos não randomizados e 10 retrospectivos (Pisanu 2014 [22]) também não foram encontradas diferenças entre as intervenções. Em 2016 são publicadas três revisões, mas uma delas só fez a comparação com tireoidectomias de alto risco, concluindo que a NMT reduz a incidência de paralisia do NLR nestes casos de alto risco (Wong 2016 [83]). Nas outras duas revisões também não foram encontradas diferenças entre as intervenções, mas uma delas incluiu tanto o NLR como o nervo laríngeo superior (Lombardi 2016 [84]), e outra não aplicou a metanálise apesar de incluir três ECR (Malik 2016 [85]). Em 2017, foi publicada nova revisão com 24 estudos, sendo quatro ECR (Yang 2017 [86]). Nesta revisão houve benefício da NMT na redução das paralisias transitórias, mas não das permanentes. Em nossa revisão incluindo somente ECR também encontramos benefício da NMT somente nas paralisias transitórias, mas quando separamos por nervos em alto e baixo risco não encontramos diferença entre as intervenções, talvez pelo pequeno número de casos, pois nas metanálises só conseguimos incluir dois estudos que separavam os pacientes por alto e baixo risco.

A identificação visual de NLR durante a tireoidectomia é associada a taxas baixas de paralisia do nervo laríngeo recorrente e por esse motivo é considerada o padrão ouro por muitos estudos [50, 38].

Apesar disso, nos Estados Unidos, aproximadamente 40%, e na Alemanha, quase 90% dos procedimentos cirúrgicos da tireóide são monitorados [49]. No entanto, o impacto na prevenção de lesão nervosa e na redução da incidência de paralisia do nervo no pós-operatório permanece duvidoso [8, 47, 22].

Alguns autores afirmam que a NMT permite uma dissecação mais rápida do nervo e pode alertar o cirurgião para a localização do mesmo antes da identificação visual. Além disso, proporcionam maior conforto durante a tireoidectomia na dissecação, identificação e controle dos NLRs. Pode reduzir o estresse do cirurgião associado à dissecação em casos de dificuldade anatômica ou cirurgia extensa [32,46], mas o principal benefício permanece na possibilidade de orientar o cirurgião em situações em que a anatomia diverge da normalidade [46,48]. Entre as desvantagens destacam-se o custo e o tempo de configuração do sistema.

A neuromonitorização do NLR também permite a documentação da função nervosa antes e após a ressecção da tireóide (imprimindo o sinal eletromiográfico de potenciais evocados), que é de grande importância em caso de litígio [13,45].

Outra consideração é a relação entre a taxa de paralisia transitória e definitiva. Como pode ser visto nos resultados, a taxa de paralisia temporária do NLR é três a quatro vezes maior que a taxa de paralisia definitiva. Isso significa que a maioria das paralisias temporárias se resolverá no pós-operatório sem qualquer intervenção clínica.

No presente estudo, foram encontradas evidências de que a NMT pode reduzir a probabilidade de paralisias transitórias do NLR, sem reduzir as permanentes, mas a qualidade geral da evidência é moderada, principalmente devido à seleção dos pacientes e o cegamento dos avaliadores de desfecho não terem sido muito adequados na maioria dos estudos. A qualidade das evidências é geralmente baixa nos estudos sobre intervenções cirúrgicas. As dificuldades incluem: incapacidade de intervenções "cegas", uma vez que são visíveis; diferentes níveis de habilidade dos cirurgiões, que podem conduzir muito bem uma tireoidectomia somente com a identificação do nervo, mas pode encontrar dificuldade na monitorização por não estar habituado a utilizá-la. Pode existir

também a falta de vontade de sofrer randomização tanto pelo paciente como pelo cirurgião, e especificamente neste tipo de intervenção é necessário um aparelho que deve estar em disponibilidade sempre que for marcado esse tipo de cirurgia. Outro fator que pode ter reduzido a qualidade da evidência foi o pequeno tamanho da amostra, responsável pelo largo intervalo de confiança. Todos esses fatores foram suficientes para reduzir a evidência da revisão para baixo, no entanto, acreditamos que esta evidência pode ter aplicabilidade para orientar o cirurgião na escolha da melhor intervenção para seu paciente e para suas condições de trabalho.

Nossos resultados foram semelhantes à revisão mais recente (Yang 2017 [86]) que utilizou também estudos não randomizados. Entretanto, vale ressaltar que nossa revisão incluiu apenas ensaios clínicos randomizados e com foco na avaliação apenas do NLR. Nossa busca foi realizada em seis bases de dados enquanto a maior parte das demais revisões utilizou de três a quatro plataformas de busca. Não houve restrição de idioma, o que amplia a estratégia de busca afim de absorver estudos publicados nas revistas nacionais de cada país. Realizamos a análise de subgrupos, comparando os desfechos de paralisias transitórias e permanentes em pacientes com alto risco e baixo risco de injúria do NLR. Além disso, utilizamos também a diretrizes da recomendadas no Manual dos Revisores Cochrane [88] para a avaliação dos escores de qualidade atribuídos para geração de seqüência aleatória, ocultação de alocação, cegamento da avaliação de resultados e resultados incompletos. Por fim, nossa revisão complementa-se com a construção da tabela de resumo dos desfechos primários (GRADE) para avaliação da qualidade da evidência, a qual concluímos moderada, e a força da recomendação segundo os resultados obtidos.

Acreditamos que estudos experimentais não randomizados e estudos observacionais são muito úteis para as revisões enquanto não encontramos ECR, mas desde que estes existam, devemos lhes dar preferência. Acreditamos que nas próximas revisões poderão ser incluídos somente ECR.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

A neuromonitorização do nervo laríngeo recorrente na tireoidectomia possivelmente reduz ligeiramente o risco de paralisia transitória das pregas vocais, mas provavelmente faz pouca ou nenhuma diferença no risco de paralisia permanente.

6.1 - Implicações para a Pesquisa

Mais ensaios clínicos de boa qualidade devem ser realizados para melhorar esta evidência, e também comprovar se em nervos de alto risco esta intervenção diminuiria também o risco de paralisia permanente das pregas vocais.

6.2 - Implicações para a prática no HC-FMB-UNESP

As tireoidectomias em nosso serviço podem ser realizadas sem a neuromonitorização do NLR com identificação intra-operatória de todo o trajeto do nervo em risco. Entretanto, pela falta de evidências em casos de pacientes com alto risco de injúria nervosa, seria prudente a utilização da neuromonitorização em tais pacientes durante a cirurgia de tireóide.

Referências Bibliográficas

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jatzko GR, Lisborg PH, Müller MG, Wette VM. Recurrent nerve palsy after thyroid operations: principal nerve identification and a literature review. *Surgery*. 1994;115:139-44.
2. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E, et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery*. 2004;136:1310-22.
3. Gardner GM, Smith MM, Yaremchuk KL, Peterson EL. The Cost of Vocal Fold Paralysis After Thyroidectomy. *Laryngoscope*. 2013; 123:1455–1463.
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. *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. Barczynski M, Konturek A, Cichoń S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br J Surg*. 2009;96:240-6.
8. Chan W-F, Lang BH, Lo CY. The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: a comparative study on 1000 nerves at risk. *Surgery* 2006;140:866-72.
9. Robertson ML, Steward DL, Gluckman JL, Welge J. Continuous laryngeal nerve monitoring during thyroidectomy: does it reduce risk of injury? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:596-600.

10. Chiang FY, Lee KW, Chen HC, Chen HY, Lu IC, Kuo WR, et al. Standardization of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve in thyroid operation. *World J Surg.* 2010;34:223-9.
11. Truong A, Truong DT. Vocal Cord Dysfunction: An Updated Review. *Otolaryngol* 2011; S1:002.
12. Barczynski 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. Barczynski M, Konturek A, Cichon S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br J Surg.* 2009;96:240-6
14. Schneider R, Przybyl J, Pliquet U, Hermann M, Wehner M, Pietsch UC, et al. A new vagal anchor electrode for real-time monitoring of the recurrent laryngeal nerve. *Am J Surg.* 2010;199:507-14.
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;206:123–30.
16. Beldi G, Kinsbergen T, Schlumpf R. Evaluation of intraoperative recurrent nerve monitoring in thyroid surgery. *World J Surg.* 2004;28:589–91.
17. Ulmer C, Koch KP, Seimer A, Molnar V, Meyding-Lamadé U, Thon KP, et al. Real-time monitoring of the recurrent laryngeal nerve: an observational clinical trial. *Surgery* 2008;143:359–65.
18. Dionigi G, Chiang FY, Dralle H, Boni L, Rausei S, Rovera F, et al. Safety of neural monitoring in thyroid surgery. *Int J Surg.* 2013;11:120-6.

19. Schneider R, Randolph GW, Sekulla C, Phelan E, Thanh PN, Bucher M, et al. Continuous intraoperative vagus nerve stimulation for identification of imminent recurrent laryngeal nerve injury. *Head Neck*. 2013;35:1591-8.
20. Higgin TS, Gupta R, Ketcham AS, Sataloff RT, Wadsworth JT, Sinacori JT. Recurrent laryngeal nerve monitoring versus identification alone on post-thyroidectomy true vocal fold palsy: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2011;121:1009-17.
21. Sanabria A, Ramirez A, Kowalski LP, Silver CE, Shaha AR, Owen RP, et al. Neuromonitoring in thyroidectomy: a meta-analysis of effectiveness from randomized controlled trials. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:2175-89.
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;188:152-61.
23. Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Monitorização intra-operatória dos nervos laríngeos e vago durante tireoidectomia e paratireoidectomia [Internet]. São Paulo; 2014 [citado 13 Jun 2017]. Disponível em: <http://www.sbccp.org.br/wp-content/uploads/2014/04/protocolo-monitorizacao-de-NLR.pdf>.
24. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. 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. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. GRADE Working Group. What is 'quality of evidence' and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8.

26. Alesina PF, Hinrichs J, Meier B, Cho EY, Bolli M, Walz MK. 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;38:592-8.
27. Anuwong A, Lavazza M, Kim HY, Wu CW, Rausei S, Pappalardo V, et al. Recurrent laryngeal nerve management in thyroid surgery: consequences of routine visualization, application of intermittent, standardized and continuous nerve monitoring. *Updates Surg.* 2016;68:331-341.
28. Atallah I, Dupret A, Carpentier AS, Weingertner AS, Volkmar PP, Rodier JF. Role of intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in high-risk thyroid surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;38:613-8.
29. Brajcich BC, McHenry CR. The utility of intraoperative nerve monitoring during thyroid surgery. *J Surg Res.* 2016;204:29-33.
30. Caló PG, 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;28:54-8.
31. Danschutter SJ, Schreinemakers JM, Smit LH, van der Laan L, Nuytinck HK. Thyroid surgery and the usefulness of intraoperative neuromonitoring, a single center study. *J Invest Surg.* 2015;28:86-94.
32. Duclos A, Lifante JC, Ducarroz S, Soardo P, Colin C, Peix JL. Influence of intraoperative neuromonitoring on surgeons' technique during thyroidectomy. *World J Surg.* 2011;35:773-8.
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;62:183-7.
34. Gremillion G, Fatakia A, Dornelles A, Amedee RG. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery: is it worth the cost? *Ochsner J.* 2012;12:363-6.

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;38:1993-7.
36. Netto IP, Vartanian JG, Ferraz PR, Salgado P, Azevedo JB, Toledo RN, et al. Vocal fold immobility after thyroidectomy with intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring. *Sao Paulo Med J*. 2007;125:186-90.
37. Pardal-Refoyo JL. Usefulness of neuromonitoring in thyroid surgery. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2012;63:355-63.
38. Sari 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;8:474-8.
39. Shindo M, Chheda NN. Incidence of vocal cord paralysis with and without recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133:481-5.
40. Stevens K, Stojadinovic A, Helou LB, Solomon NP, Howard RS, Shriver CD, et al. The impact of recurrent laryngeal neuromonitoring on multi-dimensional voice outcomes following thyroid surgery. *J Surg Oncol*. 2012;105:4-9.
41. Witt RL. Recurrent laryngeal nerve electrophysiologic monitoring in thyroid surgery: the standard of care? *J Voice*. 2005;19:497-500.
42. Wojtczak B, Sutkowski K, Kaliszewski K, Głód M, Barczynski M. Experience with intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve improves surgical skills and outcomes of non-monitored thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;402:709-17.
43. Yarbrough DE, Thompson GB, Kasperbauer JL, Harper CM, Grant CS. Intraoperative electromyographic monitoring of the recurrent laryngeal nerve in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Surgery*. 2004;136:1107-15.

44. Dionigi G, Boni L, Rovera F, Bacuzzi A, Dionigi R. Neuromonitoring and video-assisted thyroidectomy: a prospective, randomized case-control evaluation. *Surg Endosc.* 2009;23:996-1003.
45. Duclos A, Lifante JC, Ducarroz S, Soardo P, Colin C, Peix JL. Influence of intraoperative neuromonitoring on surgeons' technique during thyroidectomy. *World J Surg.* 2011;35:773-8.
46. Caló PG, Pisano G, Medas F, et al. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery: is it really useful? *Clin. Ter.* 2013;164:193-8.
47. Loch-Wilkinson TJ, Stalberg PL, Sidhu SB, Sywak MS, Wilkinson JF, Delbridge LW. Nerve stimulation in thyroid surgery: is it really useful? *Anz J. Surg.* 2007;77:377-80.
48. Hermann M, Hellebart C, Freissmuth M. Neuromonitoring in thyroid surgery. Prospective evaluation of intraoperative electrophysiological responses for the prediction of recurrent laryngeal nerve injury. *Ann Surg.* 2004;240:9-17.
49. Caló PG, Tatti A, Medas F, Petruzzo P, Pisano G, Nicolosi A. Forgotten goiter. Our experience and a review of the literature. *Ann Ital Chir.* 2012; 83:487-90.
50. Chiang FY, Lu IC, Kuo WR, Lee KW, Chang NC, Wu CW. The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery e the application of intraoperative neuromonitoring. *Surgery.* 2008;143:743-9.
51. Randolph GW, Dralle H, International Intraoperative Monitoring Study Group, Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope.* 2011;121:1-16.
52. Chuang YC, Huang SM. Protective effect of intraoperative nerve monitoring against recurrent laryngeal nerve injury during re-exploration of the thyroid. *World J Surg Oncol.* 2013;11:94.

53. Mirallié É, Caillard C, Pattou F, Brunaud L, Hamy A, Dahan M, et al. Does intraoperative neuromonitoring of recurrent nerves have an impact on the postoperative palsy rate? Results of a prospective multicenter study. *Surgery*. 2018;163:124-9.
54. Terris DJ, Chaung K, Duke WS. Continuous Vagal Nerve Monitoring is Dangerous and Should not Routinely be Done During Thyroid Surgery. *World J Surg*. 2015;39:2471-6.
55. Thomusch O, Sekulla C, Machens A, Neumann HJ, Timmermann W, Dralle H. Validity of intra-operative neuromonitoring signals in thyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2004;389:499-503.
56. Chiang FY, Lu IC, Tsai CJ, Hsiao PJ, Hsu CC, Wu CW. Does extensive dissection of recurrent laryngeal nerve during thyroid operation increase the risk of nerve injury? Evidence from the application of intraoperative neuromonitoring. *Am J Otolaryngol*. 2011;32:499-503.
57. Hermann M, Hellebart C, Freissmuth M. Neuromonitoring in thyroid surgery: prospective evaluation of intraoperative electrophysiological responses for the prediction of recurrent laryngeal nerve injury. *Ann Surg*. 2004;240:9-17.
58. Lorenz K, Abuazab M, Sekulla C, Schneider R, Nguyen Thanh P, Dralle H. Results of intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery and preoperative vocal cord paralysis. *World J Surg*. 2014;38:582-91.
59. Mangano A, Kim HY, Wu CW, Rausei S, Hui S, Xiaoli L, et al. Continuous intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery: Safety analysis of 400 consecutive electrode probe placements with standardized procedures. *Head Neck*. 2016;38:1568-74.
60. Phelan E, Schneider R, Lorenz K, Dralle H, Kamani D, Potenza A, et al. Continuous vagal IONM prevents recurrent laryngeal nerve paralysis by revealing initial EMG changes of impending neuropraxic injury: a prospective, multicenter study. *Laryngoscope*. 2014;124:1498-505.

61. Schneider R, Sekulla C, Machens A, Lorenz K, Thanh PN, Dralle H. Dynamics of loss and recovery of the nerve monitoring signal during thyroidectomy predict early postoperative vocal fold function. *Head Neck*. 2016;38:1144-51.
62. Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Mancusi G, Schickinger B, Niederle B, Bigenzahn W. Functional Laryngeal Results after Thyroidectomy and Extensive Recurrent Laryngeal Nerve Dissection without Neuromonitoring. *Eur Surg*. 2003;35:262-7.
63. Wojtczak B, Kaliszewski K, Sutkowski K, Głód M, Barczynski M. The learning curve for intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402:701-8.
64. Zheng H, Jiang L, Wang X, Hu J, Ning J, Wang D, Li B, Zheng G, Xu J. Application experience of intraoperative neuromonitoring in thyroidectomy. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:22359-64.
65. Eisele DW. Intraoperative electrophysiologic monitoring of the recurrent laryngeal nerve. *Laryngoscope*. 1996;106:443-9.
66. Liu XL, Wu CW, Zhao YS, Wang T, Chen P, Xin JW, et al. Exclusive real-time monitoring during recurrent laryngeal nerve dissection in conventional monitored thyroidectomy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32:135-41.
67. Bergenfelz A, Salem AF, Jacobsson H, Nordenström E, Almquist M. Risk of recurrent laryngeal nerve palsy in patients undergoing thyroidectomy with and without intraoperative nerve monitoring. *Br J Surg*. 2016;103:1828-38.
68. Godballe C, Madsen AR, Sorensen CH, Schytte S, Trolle W, Helweg-Larsen J, et al. Risk factors for recurrent nerve palsy after thyroid surgery: a national study of patients treated at Danish departments of ENT Head and Neck Surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:2267-76.

69. Adamczewski Z, Chwalkiewicz M, Lewiński A, Brzeziński J, Dedecjus M. Continuous intraoperative neuromonitoring (CIONM) of the recurrent laryngeal nerve is sufficient as the only neuromonitoring technique in thyroidectomy performed because of benign goitre. *Ann Agric Environ Med*. 2015;22:495-8.
70. Caló PG, Pisano G, Medas F, Pittau MR, Gordini L, Demontis R, Nicolosi A. Identification alone versus intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: experience of 2034 consecutive patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;43:16.
71. Caló PG, Medas F, Erdas E, Pittau MR, Demontis R, Pisano G, Nicolosi A. Role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves in the outcomes of surgery for thyroid cancer. *Int J Surg*. 2014;12:213-7.
72. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Hubalewska-Dydejczyk A, Richter P, Nowak W. Clinical value of intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerves in improving outcomes of surgery for well-differentiated thyroid cancer. *Pol Przegl Chir*. 2011;83:196-203.
73. Demiryas S, Donmez T, Cekic E. Effect of nerve monitoring on complications of thyroid surgery. *North Clin Istanbul*. 2018;5:14-19.
74. Sopinski J, Kuzdak K, Hedayati M, Kolomecki K. Role of intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerves during thyroid reoperations of recurrent goiter. *Pol Przegl Chir*. 2017;89:11-15.
75. Wojtczak B, Sutkowski K, Kaliszewski K, Barczyński M, Bolanowski M. Thyroid reoperation using intraoperative neuromonitoring. *Endocrine*. 2017;58:458-466.
76. Christoforides C, Papandrikos I, Polyzois G, Roukounakis N, Dionigi G, Vamvakidis K. Two-stage thyroidectomy in the era of intraoperative neuromonitoring. *Gland Surg*. 2017;6:453-63.
77. Al-Qurayshi Z, Randolph GW, Alshehri M, Kandil E. Analysis of Variations in the Use of Intraoperative Nerve Monitoring in Thyroid Surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142:584-9.

78. Thomusch O, Sekulla C, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E, Mühlig HP, et al. Intraoperative Neuromonitoring in Thyroid Surgery - Results of the German Prospective Multicentre Study. *Eur Surg.* 2003;35:240-5.
79. Alesina PF, Rolfs T, Hommeltenberg S, Hinrichs J, Meier B, Mohmand W, et al. Intraoperative neuromonitoring does not reduce the incidence of recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid reoperations: results of a retrospective comparative analysis. *World J Surg.* 2012;36:1348-53
80. Agha A, Glockzin G, Ghali N, Iesalnieks I, Schlitt HJ. Surgical treatment of substernal goiter: an analysis of 59 patients. *Surg Today.* 2008;38:505-11.
81. Terris DJ, Anderson SK, Watts TL, Chin E. Laryngeal nerve monitoring and minimally invasive thyroid surgery: complementary technologies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:1254-7.
82. Zheng S, Xu Z, Wei Y, Zeng M, He J. Effect of intraoperative neuromonitoring on recurrent laryngeal nerve palsy rates after thyroid surgery - a meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2013;112:463-72.
83. Wong KP, Mak KL, Wong CK, Lang BH. Systematic review and meta-analysis on intra-operative neuro-monitoring in high-risk thyroidectomy. *Int J Surg.* 2017;38:21-30.
84. Lombardi CP, Carnassale G, Damiani G, Acampora A, Raffaelli M, De Crea C, Bellantone R. "The final countdown": Is intraoperative, intermittent neuromonitoring really useful in preventing permanent nerve palsy? Evidence from a meta-analysis. *Surgery.* 2016;160:1693-706.
85. Malik R, Linos D. Intraoperative Neuromonitoring in Thyroid Surgery: A Systematic Review. *World J Surg.* 2016;40:2051-8.
86. Yang S, Zhou L, Lu Z, Ma B, Ji Q, Wang Y. Systematic review with meta-analysis of intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy. *Int J Surg.* 2017;39:104-13.

87. Henry BM, Graves MJ, Vikse J, Sanna B, Pękala PA, Walocha JA, et al. The current state of intermittent intraoperative neural monitoring for prevention of recurrent laryngeal nerve injury during thyroidectomy: a PRISMA-compliant systematic review of overlapping meta-analyses. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402:663-73.