

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Claudio Roncuni Ferreira

**NEUROMONITORAMENTO
INTRAOPERATÓRIO EM
TIREOIDECTOMIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

UFCSPA
**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2022

Catálogo na Publicação

Roncuni Ferreira, Claurio
NEUROMONITORAMENTO INTRAOPERATÓRIO EM TIREOIDECTOMIA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE / Claurio Roncuni
Ferreira. -- 2022.

43 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Patologia, 2022.

Orientador(a): Claudio Galleano Zettler ;
coorientador(a): Guilherme Watte.

1. uso da neuromonitorização intra-operatória nas
cirurgias de tireoide. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

Claudio Roncuni Ferreira

NEUROMONITORAMENTO INTRAOPERATÓRIO EM TIREOIDECTOMIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Cláudio Galleano Zettler

Coorientador: Guilherme Watte

Porto Alegre

2022

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer ao apoio e ao incentivo incondicional da minha mãe ALBERTINA RONCUNI, que sempre me motivou ao meu aperfeiçoamento pessoal e profissional desde a minha tenra idade com muito amor e carinho.

Também presto meus agradecimentos ao meu orientador CLAUDIO GALLEANO ZETTLER que desde o princípio acreditou na ideia e na importância desse projeto. Agradeço ao meu coorientador GUILHERME WATTE pelos aprendizados e pelo empenho na qualificação de trabalho, não medindo esforços para que nossos dados fossem os mais fidedignos e condizentes com a realidade.

Por fim, ao PPG de Patologia UFCSPA pela oportunidade ímpar, em proporcionar aos seus alunos um ensino de extrema qualidade com excelentes professores, mesmo com as adversidades vivenciadas pela pandemia do COVID.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. BIBLIOGRAFIA	18
3. OBJETIVOS	24
4. ARTIGO CIENTÍFICO	25
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	40

RESUMO

OBJETIVO: Comparar os resultados de neuromonitoramento intraoperatório (IONM) vs identificação visual do nervo laríngeo recorrente (RLN) em pacientes submetidos à tireoidectomia. **MÉTODO:** MEDLINE e EMBASE foram pesquisados até 27 de abril de 2021 para incluir estudos randomizados e não randomizados controlados que compararam o IONM vs a identificação visual do RLN em pacientes submetidos à tireoidectomia. De cada artigo, foram extraídas as paralisias temporárias e definitivas do NLR por grupo. De cada artigo foram extraídos o período de estudo, número de nervos em risco (NAR), paralisia temporária e definitiva do RLN por grupo. Quaisquer divergências foram resolvidas por consenso. A Odds Ratio (OR) da IONM vs identificação visual foi extraído de cada estudo para calcular as medições combinadas para paralisia temporária e definitiva de RLN por grupo. **RESULTADOS:** A busca na literatura rendeu 1.484 estudos e 8 preencheram os critérios de inclusão com um total de 10.260 pacientes. Houve uma diferença significativa na paralisia temporária de RLN entre os grupos com um favorecimento do grupo IONM (OR, 0,57; IC 95%: 0,40, 0,83; $I^2 = 74,4\%$; $p = 0,002$). Em relação à paralisia RLN definitiva, houve uma diferença significativa entre IONM vs identificação visual favorecendo IONM (OR, 0,41; IC 95%: 0,29, 0,57; $I^2 = 0,0\%$; $p = 0,488$). **CONCLUSÃO:** O uso de IONM pode reduzir a paralisia temporária e definitiva do RLN da tireoidectomia.

PALAVRAS-CHAVE: Humanos, Monitoramento, Período Intraoperatório, Nervo Laríngeo Recorrente, Revisões Sistemáticas como Assunto

ABSTRACT

PROPOSE: To compare the outcomes of IONM vs visual identification of the RLN in patients undergoing thyroidectomy. **METHOD:** MEDLINE and EMBASE were searched through 27 April 2021 to include randomized and non-randomized controlled studies that compared of IONM vs visual identification of the RLN in patients undergoing thyroidectomy. From each article, were extracted the temporary and definitive RLN paralysis by group. From each article were extracted the study period, numbers of nerves at risk (NAR), temporary and definitive RLN paralysis by group. Any disagreements were resolved by consensus. The odds ratio (OR) of IONM vs visual identification was extracted from each study to calculate the pooled measurements for temporary and definitive RLN paralysis by group. **RESULTS:** The literature search yielded 1484 studies and 8 met the inclusion criteria with a total of 10.260 patients. There was a significant difference in temporary RLN paralysis between groups with a favoring the IONM group (OR, 0.57; 95%CI: 0.40, 0.83; $I^2 = 74.4\%$; $p = .002$). Regarding the definitive RLN paralysis, there was a significant difference between IONM vs visual identification favoring IONM (OR, 0.41; 95%CI: 0.29, 0.57; $I^2 = 0.0\%$; $p = .488$). **CONCLUSION:** The use of IONM could reduce the temporary and definitive RLN paralysis of thyroidectomy.

KEYWORDS: Humans, Monitoring, Intraoperative Period, Recurrent Laryngeal Nerve, Systematic Reviews as Topic

LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

ES - Effect Size

EUA - Estados Unidos

IONM - Intraoperative Neuromonitoring ou Neuromonitoramento Intraoperatório

MINORS - Methodological Index for Non-Randomized Studies

MNIO - Monitorização Neurofisiológica Intra-Operatória

NLS - Nervo Laríngeo Superior

NAR - Nerves at Risk ou Número de Nervos em Risco

OR - Odds Ratio

PAAF - Punção Aspirativa por Agulha Fina

PV - Pregas Vocais

RLN - Recurrent Laryngeal Nerve ou Nervo Laríngeo Recorrente

SMD - Standardized Mean Difference

1. INTRODUÇÃO

EMBRIOLOGIA, FUNÇÃO E ANATOMIA DA GLÂNDULA TIREOIDE

A glândula tireoide origina-se de um divertículo localizado na parede ventral mediana da faringe, a partir da 3ª semana de gestação, proveniente do foramen cego da língua. É considerada a primeira glândula endócrina a se formar no embrião [1,2]. Caracteriza-se por produzir hormônios responsáveis pela homeostase do metabolismo, assim como pelo crescimento e desenvolvimento do corpo humano [1,3,4]. As desregulações hormonais decorrentes da hiper ou hipofunção dessa glândula podem acarretar múltiplas patologias, tais como: cretinismo, alterações cardíacas, mudanças coagulação sanguínea, infertilidade, entre outras síndromes metabólicas [1,4-7].

A tireoide localiza-se na região cervical anterior aderida a traqueia pelo ligamento de Berry, abaixo da cartilagem da laringe e junto da cartilagem cricóide (limites posteriores). Os músculos esterno-hiideo, esterno-tireoideo e porção do esternocleidomastoideo constituem seu limite anterior. Possui irrigação pela artéria laríngea superior (ramo da artéria carótida externa) e pela artéria laríngea inferior, ramo do tronco tireocervical e, às vezes, por uma variante anatômica da artéria ima da tireoide, que tem origem variável. O sangue venoso é drenado pelas veias tireoidianas superior e média, que drenam para a veia jugular interna, e pelas veias tireoidianas inferiores que drenam para as veias braquiocefálicas direita e esquerda (Figura 1) [1,2,8].

Além disso, a glândula possui íntima relação com o nervo laríngeo recorrente (NLR) (ramo do nervo vago), o qual é responsável pela fonação e deglutição, através do movimento das pregas vocais (PV) (Figuras 2 e 3).

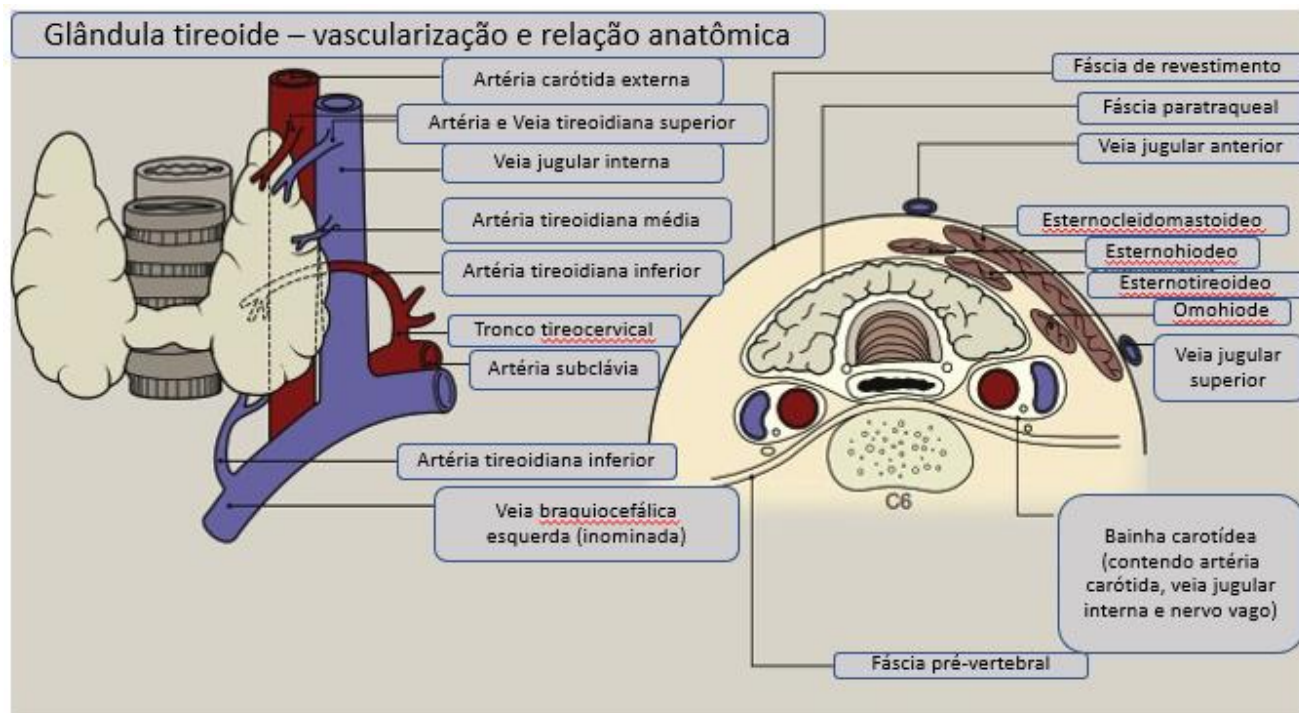


Figura 1. Irrigação arterial e venosa da glândula e corte transversal da glândula mostrando suas referências anatômicas [2].

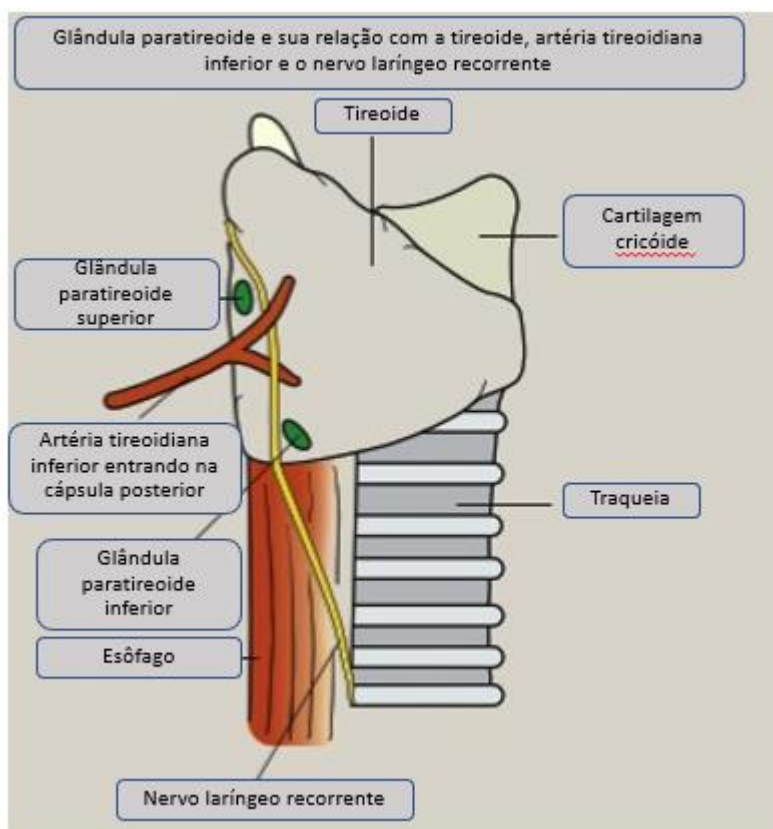


Figura 2. Trajeto do NLR paralelamente a traqueia e sua entrada na laringe [2].

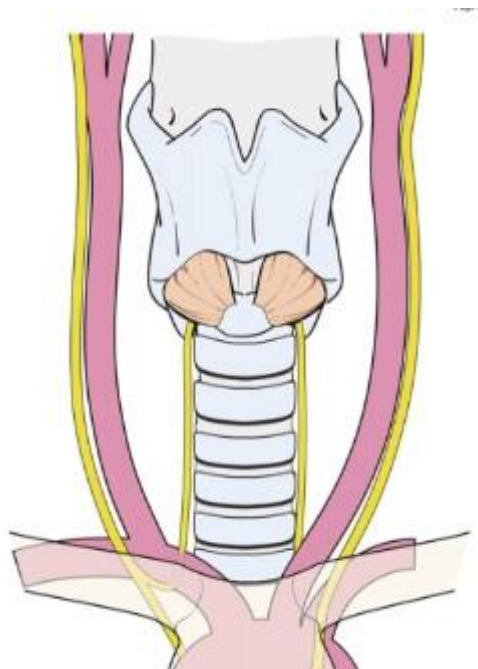


Figura 3. Trajeto do nervo vago (10º par craniano) junto a artéria carótida comum e trajeto do seu ramo (NLR) da alça em torno da artéria subclávia à direita e do arco da aorta à esquerda, subindo pelo sulco traqueoesofágico e entrando na laringe, na região do ligamento de Berry, passando profundamente à margem inferior do constritor inferior da faringe [21].

Depois da ramificação do nervo vago (10º par craniano) e da formação de alça em torno da artéria subclávia à direita e do arco da aorta à esquerda, os nervos laríngeos recorrentes sobem pelo sulco traqueoesofágico e entram na laringe, na região do ligamento de Berry, passando profundamente à margem inferior do constritor inferior da faringe [1,2,8]. O nervo laríngeo não recorrente constitui-se por uma rara variação anatômica, ocorrendo geralmente quando a artéria subclávia direita é proveniente da parte distal do arco aórtico, passando a direita pelo esôfago. Nesse contexto, o nervo, no lado direito, ramifica-se do vago na altura do polo superior da tireoide, entrando na laringe sem a formação da alça do recorrente (Figura 4) [8,9].

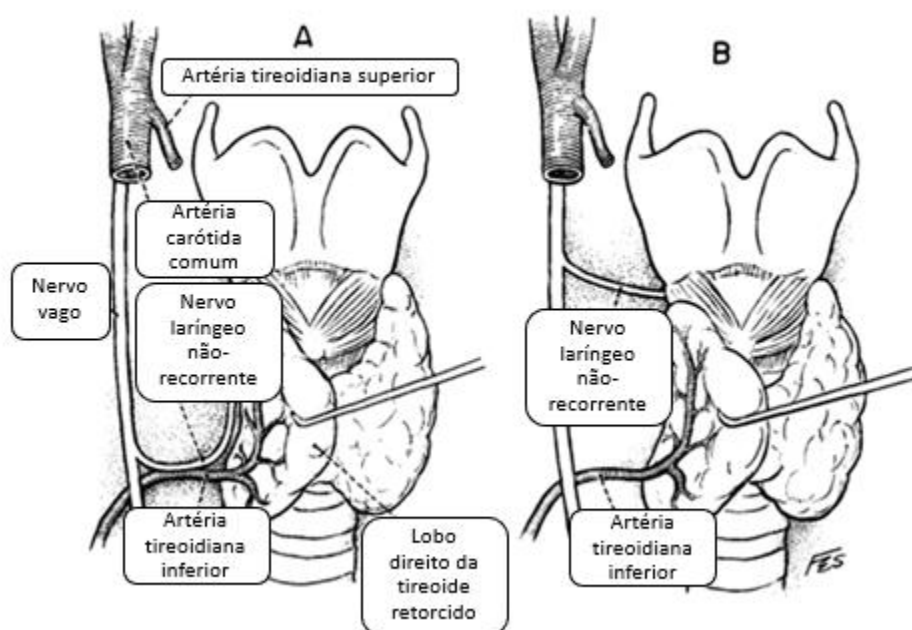


Figura 4. Nervo laríngeo não-recorrente (trajeto anômalo). A, junto à artéria tireoidiana inferior; B, trajeto próximo à laringe [8].

A HISTÓRIA DA CIRURGIA DA TIREOIDE

A tireoide, desde a antiguidade, já despertava curiosidade dos médicos de outrora quanto suas patologias [10,11]. No Egito antigo, imagens atribuídas a Cleópatra já a mostravam com uma proeminência cervical anterior, decorrente do aumento da glândula (bócio) [12]. As imagens renascentistas demonstravam, através de pinturas, afrescos e estátuas, indivíduos com bócio [10,11]. Isso é comprovado em um dos principais afrescos feitos por Michelangelo na Capela Cistina, evidenciando imagens visivelmente afetadas com bócio [13]. Tal patologia era endêmica na Europa decorrente da deficiência de iodo na dieta [10,11].

O primeiro registro de uma tireoidectomia bem sucedida foi realizada, no período da idade média (século IX), pelo médico árabe Albucasis. Essa cirurgia foi realizada com o paciente sentado e sedado por ópio, utilizando pinças metálicas e rudimentares (aquecidas na brasa) para realização da hemostasia. Essa cirurgia foi feita sem nenhum tipo de protocolo técnico. A tireoidectomia foi praticamente esquecida ao longo dos séculos, voltando a ter destaque no século XIX, uma vez que se acreditava em uma alta mortalidade ao realizar-se o procedimento [10,11]. Samuel Gross, um dos expoentes da cirurgia norte-americana, escreveu em 1848 a respeito dessa cirurgia: “Pode a tireoide, no estado de bócio, ser removida? Enfaticamente a resposta é não! Imprudente seria o cirurgião realizá-la. Cada movimento que a lâmina fizer, será seguido por uma torrente de sangue e sorte seria para ele se a vítima vivesse o tempo suficiente para terminar a sua carnificina horrível. Nenhum cirurgião honesto e sensato se envolveria nesse tipo de procedimento” [11,14,15].

No século XIX, houve intensas descobertas na medicina, as quais proporcionaram melhora nas técnicas cirúrgicas. Isso resultou em melhores resultados finais (menor morbidade e mortalidade nos procedimentos cirúrgicos da época). Nikolai Pirigof foi o primeiro cirurgião a realizar uma tireoidectomia sob anestesia geral em 1849 na Rússia; John Lister foi o primeiro a introduzir a anti-sepsia na cirurgia em 1867 e Spencer Wells foi responsável pela inserção de novos instrumentos para uma hemostasia eficiente [16,17].

Coube a Theodor Kocher, no fim do século XIX, a responsabilidade de padronizar a cirurgia da tireoide, mostrando que tal procedimento poderia ser feito com segurança. O aperfeiçoamento técnico desse exímio cirurgião permitiu uma diminuição drástica na

mortalidade dos pacientes, realizando mais de 7000 tireoidectomias sob seu comando, sendo 5314 conduzidas pessoalmente pelo mesmo. Realizou inúmeras descobertas sobre as glândulas tireoide e paratireoide das quais o renderam o primeiro prêmio Nobel da medicina a um cirurgião, sendo apelidado de “o pai da tireoidectomia”. Curiosamente a incisão da pele que inicia a tireoidectomia, chama-se “incisão de Kocher” [10,11,18,19].

TÉCNICA CIRURGIA

A tireoidectomia inicia pela incisão cervical da pele de forma horizontal e paralela a fúrcula, seguida da abertura do plano subcutâneo e do platisma, expondo a musculatura pré-tireoidiana (Figura 5).

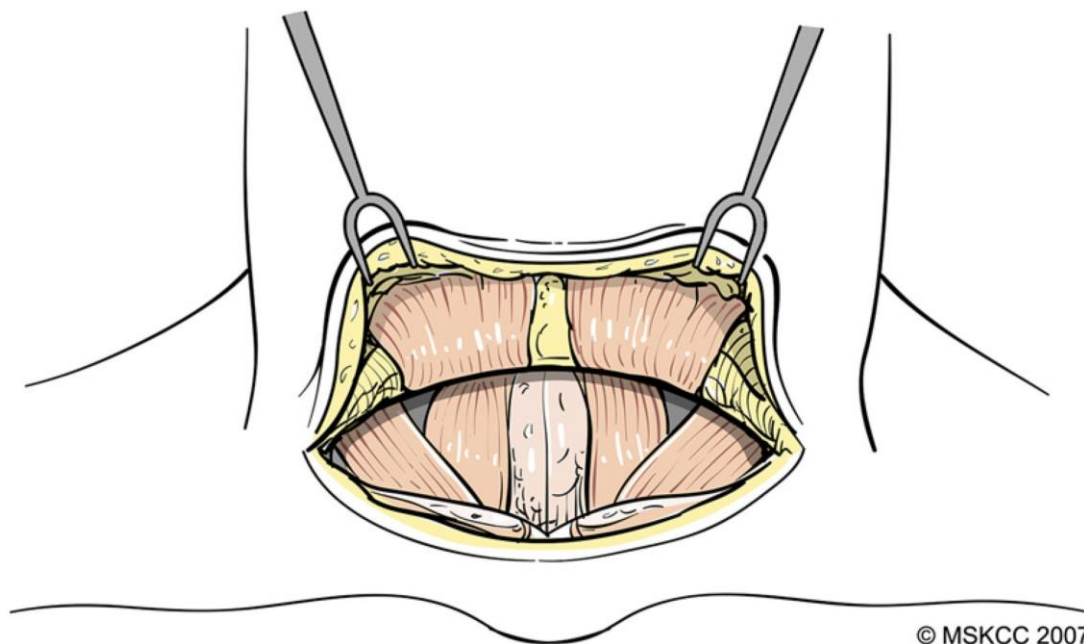
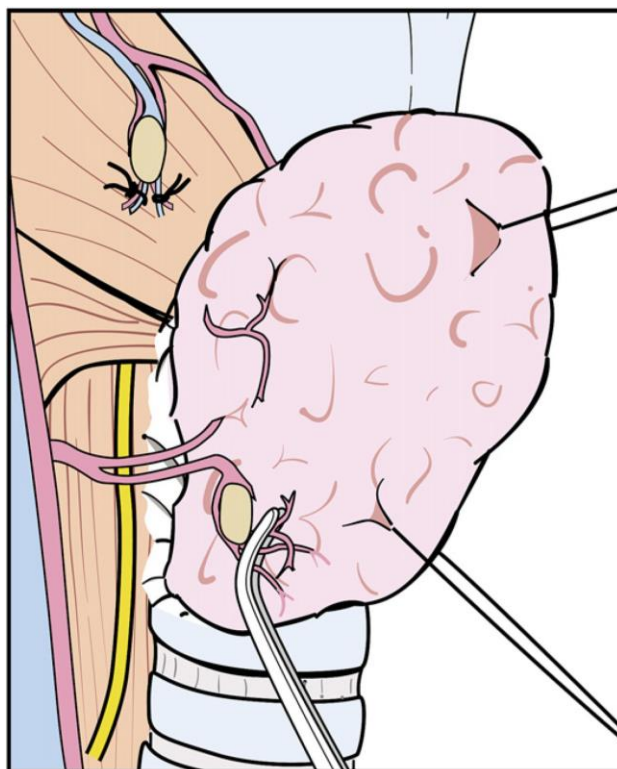


Figura 5. Abertura do plano subcutâneo e do platisma, expondo musculatura pré-tireoidiana [21].

É feita abertura da linha média, expondo a glândula. Após, com uso de afastadores, traciona-se esses músculos contra-lateralmente a mesma, expondo a loja tireoidiana. Nesse momento, as ligaduras hemostáticas (arteriais e venosas) devem ser realizadas junto a cápsula tireoidiana, a fim de se evitar lesão do nervo laríngeo superior (NLS) e do nervo laríngeo recorrente (NLR) – responsáveis pela fonação, deglutição e movimento das pregas vocais – assim como das paratireoides – responsáveis pela homeostase do cálcio no organismo (Figuras 6 e 7) [20-22]. Após isso, depara-se com o ponto chave dessa cirurgia – a identificação do NLR, seguida da identificação das paratireoides. Caso não seja visualizado o NLR durante a dissecação, contra-indica-se de imediato a abordagem contra lateral no mesmo tempo cirúrgico [20,21,23].



© MSKCC 2007

Figura 6. Ligaduras hemostáticas realizadas rente a cápsula da glândula tireoide, evitando lesão do NLR e trauma nas glândulas paratireoides [21].

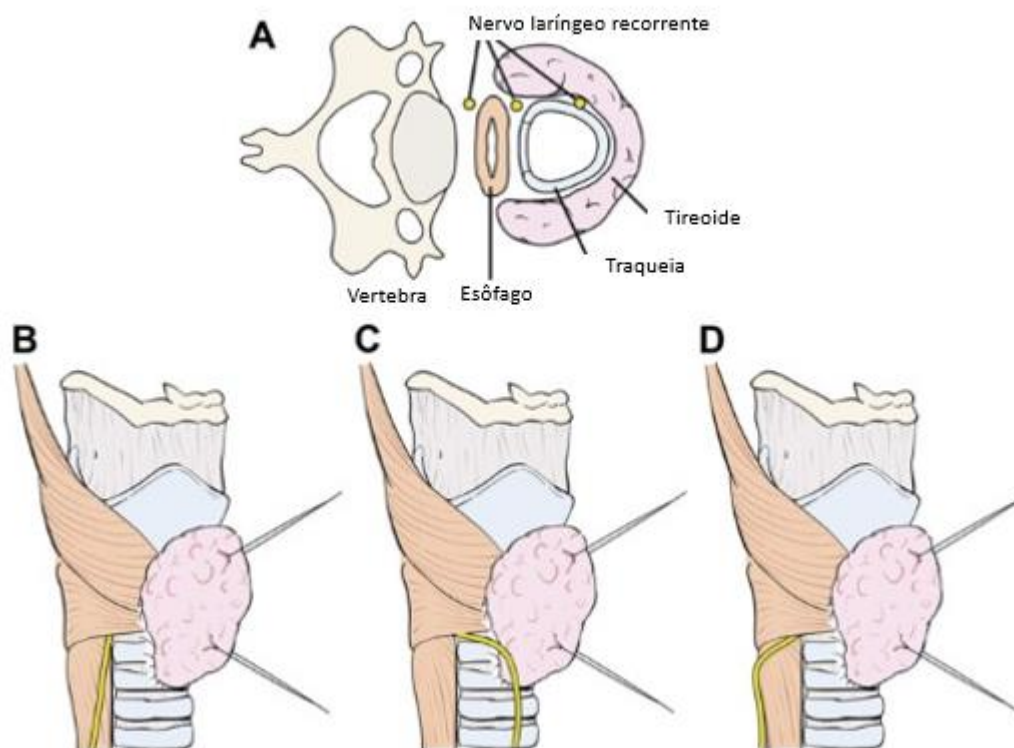


Figura 7. NLR e suas variações de trajeto (21). A, corte transversal, mostrando variações do trajeto do NLR; B, trajeto abaixo da traqueia; C, trajeto aderido a traqueia; D, trajeto abaixo do plano esofágico.

Com a visualização direta do NLR, inicia-se o processo de dissecação do lobo tireoidiano do ligamento de Berry, concluindo a cirurgia parcial ou total da glândula [20,21]. Após a retirada da tireoide, é importante a revisão da hemostasia, a fim de se evitar a formação de hematoma no pós-operatório. Indica-se a realização da manobra de Valsalva com o intuito de rever sangramentos venosos através do aumento da pressão intratorácica e da compressão da veia cava, mantendo as veias túrgidas. Esse procedimento é realizado pelo anestesiológista durante o fim da cirurgia com o leito cervical aberto para exploração. Coloca-se hemostáticos ou dreno de sucção no leito cirúrgico e, por fim, conclui-se o procedimento com o fechamento de planos e com a sutura da pele [21,24].

COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS

Cabe salientar que a manipulação cirúrgica do NLR, a tração com afastadores e o calor do uso do cautério são fatores para paralisia de PV temporária e permanente devido ao trauma gerado ao nervo [25,26]. As complicações mais usuais dessa cirurgia são: paralisia de prega vocal e disfonia (associadas ou não), hipoparatiroidismo permanente e hematoma. A tireoidectomia é, seguramente, um procedimento com baixas comorbidades, porém, com complicações debilitantes que afetam a qualidade de vida do paciente, além de gerar implicações médico legais [27-29]. Alguns fatores são associados a maior riscos de complicação: neoplasia de tireoide, esvaziamento cervical no compartimento central, volumosos bócios e reoperações [27-32].

A paralisia de PV é considerada permanente quando ultrapassa o período de 6 meses pós cirurgia. O paciente pode manifestar disfonia (PV em abdução) ou ser assistomático (PV em adução). Atualmente, o método padrão para avaliação da laringe é através do uso da fibro-ótica rígida ou flexível. Com o uso dessa tecnologia, pode-se evidenciar, com uma riqueza de detalhes, alterações estruturais na laringe, tal como a mobilidade da PV, comparando as alterações pré e pós-cirúrgicas [33-35].

Com a visualização direta do NLR, inicia-se o processo de dissecação do lobo tireoidiano do ligamento de Berry, concluindo a cirurgia parcial ou total da glândula [20,21]. Após a retirada da tireoide, é importante a revisão da hemostasia, a fim de se evitar a formação de hematoma no pós-operatório. Indica-se a realização da manobra de Valsalva com o intuito de rever sangramentos venosos através do aumento da pressão intratorácica e da compressão da veia cava, mantendo as veias túrgidas. Esse procedimento é realizado pelo anestesiológico durante o fim da cirurgia com o leito

cervical aberto para exploração. Coloca-se hemostáticos ou dreno de sucção no leito cirúrgico e, por fim, conclui-se o procedimento com o fechamento de planos e com a sutura da pele [21,24].

PANORAMA ATUAL DA CIRURGIA E A MONITORIZAÇÃO NEUROFISIOLOGICA INTRA-OPERATÓRIA

Na última década houve um aumento na incidência das neoplasias de tireoide nos Estados Unidos (EUA) devido ao aprimoramento da realização do diagnóstico, com a detecção de nódulos suspeitos por ecografia cervical, associada à punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e à análise citopatológica. Com isso, ocorreu um crescente na realização da tireoidectomia não somente nos EUA, como também na maior parte do mundo [36,37]. Portanto, a necessidade de aumentar a segurança desse procedimento tornou-se um objetivo constante na melhora dos resultados cirúrgicos, visando a qualidade de vida do paciente, preservando principalmente a fonação e a mobilidade das pregas vocais do mesmo.

Entre as tecnologias empregadas mais recentemente na cirurgia da tireoide, a utilização da monitorização neurofisiológica intra-operatória (MNIO) ganha destaque, consistindo em uma ferramenta que, durante o trans-operatório, auxilia na identificação e preservação do NLR, além de avaliar a sua integridade funcional [38]. Mesmo com o avanço técnico cirúrgico adquirido ao longo do tempo, as taxas de paralisia de prega vocal diminuíram, porém, não desapareceram [39]. Coube a Riddell, em 1970, descrever o uso da MNIO e seus resultados com o uso de um simples neuroestimulador (40).

Desde então, a tecnologia foi sendo aprimorada e estudada por diversos centros. Essa técnica consiste basicamente na eletroestimulação do nervo vago. Existem atualmente dois tipos de monitorização: a intermitente e a contínua (a qual o estímulo contínuo do nervo vago permite presenciar variações na amplitude eletromiográfica durante a cirurgia). O kit de monitorização consiste no eletrodo acoplado ao tubo orotraqueal (situado próximo a laringe), no uso da caneta/probe (sua ponteira realiza o estímulo no nervo) e no monitor que mostra os sinais da eletroestimulação (Figura 8) [38].

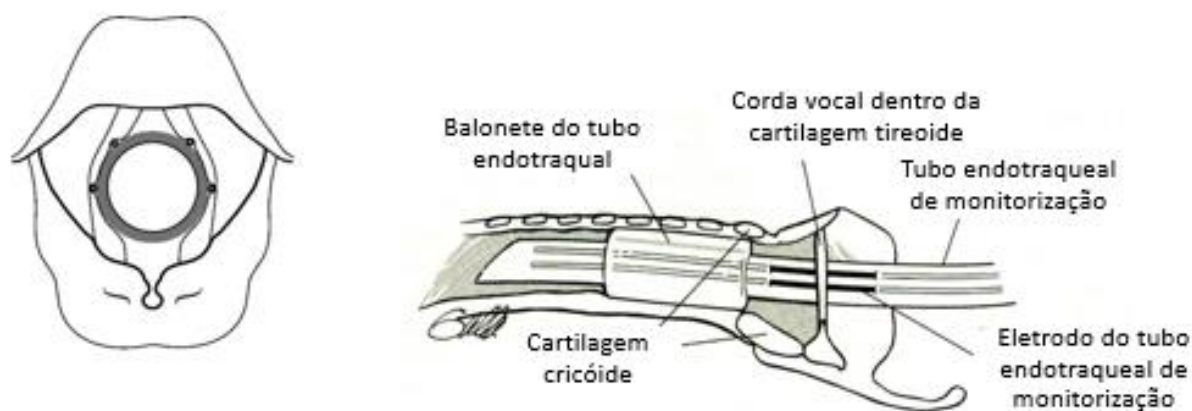


Figura 8. Tubo orotraqueal com eletrodo próximo ao músculo constritor da laringe para realização do estímulo do nervo com caneta (probe) durante tireoidectomia [38].

Apesar da utilidade prática dessa ferramenta e dos aparentes resultados promissores, ainda existe uma discussão em torno o uso da MNIO como fator de redução na paralisia de PV permanente e temporária, assim como seu uso em todas tireoidectomias eletivas ou apenas em casos selecionados (reintervenção cirúrgica, cirurgia prévia cervical, paralisia de PV) [26,37,41,42]. Mesmo com um número elevado de trabalhos sobre o tema, incluindo metanálises com grande casuística, não há um

consenso geral sobre o benefício da MNIO, uma vez que a elaboração da maioria desses trabalhos mostra-se frágil, não apresentando critérios claros de seleção e demonstrando uma construção metodológica falha [37]. Sabendo que a taxa global de paralisia de prega vocal varia entre 0-4,8% [43] e com base na importância desse tema, buscou-se construir um estudo, através de uma criteriosa metanálise, que compare o uso da MNIO na cirurgia da tireoide versus a sua não utilização, procurando evidenciar vantagem ou não do seu uso na redução de paralisia de PV temporária ou permanente no pós-operatório.

2. BIBLIOGRAFIA

1. Policeni BA, Smoker WR, Reede DL. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Semin Ultrasound CT MR*. 2012 Apr;33(2):104-14. doi: 10.1053/j.sult.2011.12.005. PMID: 22410358.
2. Balasubramanian, SP. Anatomy of the thyroid, parathyroid, pituitary and adrenal glands. *Surgery (Oxford)*. 2020 vol. 32(12) Dez 758-721 ISSN: 0263-9319
3. Sargis RM. How Your Thyroid Works - Controlling hormones essential to your metabolism. 2021 [acesso em 1 de Novembro de 2021]; Disponível em: <endocrineweb.com/conditions/thyroid/how-your-thyroid-works>.
4. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development*. 2017 Jun 15;144(12):2123-2140. doi: 10.1242/dev.145615. PMID: 28634271.
5. Elbers LPB, Fliers E, Cannegieter SC. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. *J Thromb Haemost*. 2018 Apr;16(4):634-645. doi: 10.1111/jth.13970. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29573126.

6. Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Curr Probl Cardiol.* 2016 Feb;41(2):65-92. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2015.04.002. Epub 2015 Apr 23. PMID: 26792255.
7. Dosiou C. Thyroid and Fertility: Recent Advances. *Thyroid.* 2020 Apr;30(4):479-486. doi: 10.1089/thy.2019.0382. Epub 2020 Feb 4. PMID: 31903865.
8. Mohebbati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat.* 2012;25(1):19-31.
9. Fancy T, Gallagher D 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010 Apr;43(2):221-7, vii. doi: 10.1016/j.otc.2010.01.001. PMID: 20510710.
10. Toneto MG, Roncuni C. History of thyroid surgery. *Sci Med.* 2015;25(4):ID22251.
11. DuBose J, Barnett R, Ragsdale T. Honest and sensible surgeons: the history of thyroid surgery. *Curr Surg.* 2004;61(2):213-9.
12. Ferraz AR. A História da Cirurgia de Cabeça e Pescoço. In: Brandão LG, Ferraz AR, editores. *Cirurgia de cabeça e pescoço.* São Paulo, Livraria Roca; 1986. P.1-4
13. Bondeson L, Bondeson AG. Michelangelo's divine goitre. *J R Soc Med.* 2003 Dec;96(12):609-11
14. Tapscott WJ. A brief history of thyroid surgery. *Curr Surg.* 2001 Sep-Oct;58(5):464-6.
15. Mansberger AR Jr. One hundred years of surgical management of hyperthyroidism. *Ann Surg.* 1988 Jun;207(6):724-9
16. Lange MJ. Morbidity and Mortality in thyroidectomy. *Proc R Soc Med.* 1961;54:871-3

17. Bears OH, Vanderloti Dj. Complications after secondary thyroidectomy. Surg Gynecol Obstet.1963; 73:535-9
18. Becker WF. Pioneers in Thyroid Surgery, Annals of Surgery. 1977;185(5):493-504.
19. Kopp P. Theodor Kocher (1841-1917) Nobel Prize Centenary 2009. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(9):1176-80.
20. Kane EG, Shore SL. Thyroidectomy. Surgery. 2020; 38(12):P801-6.
21. Gil Z, Patel SG. Surgery for thyroid cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2008;17(1):93-120,viii.
22. Gaurav K, Mishra SK. Electro-operative adjuncts for hemostasis in thyroidectomy. Surgery. 2017 May;161(5):1468-1469. doi: 10.1016/j.surg.2016.10.030. Epub 2016 Dec 15. PMID: 27989603.
23. Rbutonen O, Robbins KT, Olsen KD, Shaha AR, Randolph GW, Nixon IJ, Zafereo ME, Hartl DM, Kowalski LP, Rodrigo JP, Coca-Pelaz A, Mäkitie AA, Vander Poorten V, Sanabria A, Angelos P, Rinaldo A, Ferlito A. Case for staged thyroidectomy. Head Neck. 2020 Oct;42(10):3061-3071. doi: 10.1002/hed.26393. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32761849.
24. Smith RB, Coughlin A. Thyroidectomy Hemostasis. Otolaryngol Clin North Am. 2016 Jun;49(3):727-48. doi: 10.1016/j.otc.2016.03.006. PMID: 27267022.
25. Thong G, Brophy C, Sheahan P. Use of intraoperative neural monitoring for prognostication of recovery of vocal mobility and reduction of permanent vocal paralysis after thyroidectomy. Head Neck. 2021;43(1):7-14.

26. Staubitz JI, Watzka F, Poplawski A, Riss P, Clerici T, Bergenfelz A, Musholt TJ; EUROCRINE® Council. Effect of intraoperative nerve monitoring on postoperative vocal cord palsy rates after thyroidectomy: European multicentre registry-based study. *BJS Open*. 2020;4(5):821-829.
27. Shaha AR, Michael Tuttle R. Completion thyroidectomy-indications and complications. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(7):1129-1131
28. Nicholson KJ, Teng CY, McCoy KL, Carty SE, Yip L. Completion thyroidectomy: A risky undertaking? *Am J Surg*. 2019;218(4):695-699.
29. Krekeler BN, Wendt E, Macdonald C, Orne J, Francis DO, Sippel R, Connor NP. Patient-Reported Dysphagia After Thyroidectomy: A Qualitative Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;1;144(4):342-348.
30. Meltzer C, Klau M, Gurushanthaiah D, Titan H, Meng D, Radler L, Sundang A. Risk of Complications after Thyroidectomy and Parathyroidectomy: A Case Series with Planned Chart Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Sep;155(3):391-401. doi: 10.1177/0194599816644727. Epub 2016 May 3. PMID: 27143704.
31. Joliat GR, Guarnero V, Demartines N, Schweizer V, Matter M. Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery: Incidence and postoperative evolution assessment. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(17):e6674. doi: 10.1097/MD.0000000000006674. PMID: 28445266; PMCID: PMC5413231.
32. Sancho JJ, Pascual-Damieta M, Pereira JA, Carrera MJ, Fontané J, Sitges-Serra A. Risk factors for transient vocal cord palsy after thyroidectomy. *Br J Surg*. 2008 Aug;95(8):961-7. doi: 10.1002/bjs.6173. PMID: 18618893.

33. Walgama E, Randolph GW, Lewis C, Tolley N, Sacks W, Chen Y, Ho AS. Cost-effectiveness of fiberoptic laryngoscopy prior to total thyroidectomy for low-risk thyroid cancer patients. *Head Neck*. 2020 Sep;42(9):2593-2601. doi: 10.1002/hed.26312. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32510729
34. Shaha AR. Routine laryngoscopy in thyroid surgery: A valuable adjunct. *Surgery*. 2007 Dec;142(6):865-6. doi: 10.1016/j.surg.2007.09.007. Epub 2007 Oct 26. PMID: 18063069.
35. Lyomasa RM, Tagliarini JV, Rodrigues SA, Tavares ELM, Martins RHG. Laryngeal and vocal alterations after thyroidectomy. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019 Jan-Feb;85(1):3-10. doi: 10.1016/j.bjorl.2017.08.015. Epub 2017 Sep 21. PMID: 29030129.
36. Sosa JA, Hanna JW, Robinson KA, Lanman RB. Increases in thyroid nodule fine-needle aspirations, operations, and diagnoses of thyroid cancer in the United States. *Surgery*. 2013;154(6):1420-6; discussion 1426-7.
37. Sanabria A, Kowalski LP, Nixon I, Angelos P, Shaha A, Owen RP, Suarez C, Rinaldo A, Ferlito A; International Head and Neck Scientific Group. Methodological Quality of Systematic Reviews of Intraoperative Neuromonitoring in Thyroidectomy: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(6):563-573.
38. 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(Suppl 1):S1-16.

39. Volpi EM . Análise da integridade e funcionalidade do nervo laríngeo-recorrente após tireoidectomias - Estudo comparativo com e sem a utilização da eletroneuromiografia intraoperatória.. Tese de doutorado USP.2011.doi 10.11606/T.5.2011.tde-15062011-163215
40. Riddell V. Thyroidectomy: prevention of bilateral recurrent nerve palsy. Results of identification of the nerve over 23 consecutive years (1946-69) with a description of an additional safety measure. Br J Surg. 1970 Jan;57(1):1-11. doi: 10.1002/bjs.1800570102. PMID: 5411583.
41. Netto I-de-P, Vartanian JG, Ferraz PR, Salgado P, Azevedo JB, Toledo RN, Testa JR et al.

Vocal fold immobility after thyroidectomy with intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring. Sao Paulo Med J. 2007;125(3):186-90.
42. Padur AA, Kumar N, Guru A, Badagabettu SN, Shanthakumar SR, Virupakshamurthy MB, Patil J. Safety and Effectiveness of Total Thyroidectomy and Its Comparison with Subtotal Thyroidectomy and Other Thyroid Surgeries: A Systematic Review. J Thyroid Res. 2016;2016:7594615. doi: 10.1155/2016/7594615. Epub 2016 Feb 24. PMID: 27006857; PMCID: PMC4783568.
43. Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 Apr;128(4):389-92. doi: 10.1001/archotol.128.4.389.

3. OBJETIVOS

Comparar os resultados da neuromonitoramento intraoperatório (IONM) vs identificação visual do nervo laríngeo recorrente (RLN) em pacientes submetidos à tireoidectomia.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

**Intraoperative neuromonitoring in thyroidectomy:
a systematic review and meta-analysis of 10.260 patients**

Claudio Roncuni Ferreira, Guilherme Moreira Hetzel,
Guilherme Watto, Cláudio Galleano Zettler

ANEXO 1

Intraoperative neuromonitoring in thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis of 10.260 patients

Abstract

Introduction: The injury of the recurrent laryngeal nerve (RLN) is one of the most serious complications of thyroid surgery. Intraoperative neuromonitoring (IONM) has been introduced to verify RLN function integrity and may be a helpful adjunct in nerve dissection. The aim of this study is to compare the outcomes of IONM vs visual identification of the RLN in patients undergoing thyroidectomy.

Methods: MEDLINE and EMBASE were searched through 27 April 2021 to include randomized and non-randomized controlled studies that compared of IONM vs visual identification of the RLN in patients undergoing thyroidectomy. From each article, were extracted the temporary and definitive RLN paralysis by group. From each article were extracted the study period, numbers of nerves at risk (NAR), temporary and definitive RLN paralysis by group. Any disagreements were resolved by consensus. The odds ratio (OR) of IONM vs visual identification was extracted from each study to calculate the pooled measurements for temporary and definitive RLN paralysis by group.

Results: The literature search yielded 1484 studies and 8 met the inclusion criteria with a total of 10.260 patients. There was a significant difference in temporary RLN paralysis between groups with a favoring the IONM group (OR, 0.57; 95%CI: 0.40, 0.83; $I^2 = 74.4\%$; $p = .002$). Regarding the definitive RLN paralysis, there was a significant difference between IONM vs visual identification favoring IONM (OR, 0.41; 95%CI: 0.29, 0.57; $I^2 = 0.0\%$; $p = .488$).

Conclusion: The use of IONM could reduce the temporary and definitive RLN paralysis of thyroidectomy.

Keywords: Humans, Monitoring, Intraoperative/methods*, Recurrent Laryngeal Nerve/physiology, Recurrent Laryngeal Nerve Injuries/prevention & control*, Systematic Reviews as Topic, Thyroidectomy/methods*

Introduction

Thyroid surgery is associated with risk of recurrent laryngeal nerve (RLN) injury, which can lead to transient or definitive dysphonia and RLN paralysis –from transection, clamping, ligatures, suction, traction, thermal injuries, and compression [1]. Literature data reports global rate of vocal cord paralysis following total thyroidectomy ranges from 0 to 4.8% [2] but may vary according to the clinical context of the patient [3,4], being one of the most frequent causes of medical litigation [5].

Historically, visual identification of the RLN has been used as a mean to avoid transient and definitive nerve paralysis. Intraoperative nerve monitoring systems (IONM) have been increasingly used aiming to increase the identification rate of the RLN and to reduce the incidence of nerve injury in thyroid surgery. Moreover, IONM may reduce the time of RLN identification and predict the postoperative function of the vocal cords [6,7].

Despite being utilized as an alternative to reduce RLN paralysis, literature regarding IONM effect on RLN injury in thyroid surgery is still ambivalent. While some studies found no difference when comparing IONM to visual identification, other results suggest reduction in RLN injury [8-10]. Given this conflicting scenario, we conducted a meta-analysis aiming to compare the outcomes of IONM vs visual identification of the RLN in patients undergoing thyroidectomy.

Methods

Search strategy

This study was reported following Enhancing the Quality and Transparency of Health Research Reporting Guidelines, including the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology guidelines. We searched all available literature published in the PubMed-MEDLINE and EMBASE, databases through 27 August 2021. The databases were comprehensively searched using the equivalent terms included in Appendix E1.

Inclusion and exclusion criteria

Studies were eligible for inclusion if the following criteria were present: (1) adults aged 18 years and older; (2) partial or total thyroidectomy, with or without neck dissection at the same surgical time; (3); comparison of surgical outcomes of thyroidectomy with and without IONM and (4) design of the study as randomized and non-randomized controlled trials.

Exclusion criteria were the following: (1) studies with animals; (2) case reports, letters to editor, reviews, or meta-analysis; (3) previous neck surgery; (4) the presence of preoperative vocal cord dysfunction; (5) endoscopic or robotic thyroidectomy procedures; (6) previous radiotherapy; and (7) studies not published in English.

Study quality assessment

Two reviewers assessed the quality of all eligible studies with the methodological index for non-randomized studies (MINORS) [11]. This tool is composed of 12 items that assess the methodological quality of non-randomized surgical studies. Each of these items is scored from 0 to 2, where 0 indicates that the issue was not reported in the evaluated study, 1 corresponding to items reported inadequately, and 2 correspond to items reported adequately [11].

Data extraction

Three reviewers independently reviewed all included articles to collect all the primary data (e.g., study design, country of recruitment, type of surgery). From each article were extracted the study period, numbers of nerves at risk (NAR), temporary and definitive recurrent laryngeal nerve (RLN) paralysis by group. Any disagreements were resolved by consensus.

Statistical analysis

The effect size (ES) (standardized mean difference, SMD) of IONM versus non-IONM (control group) was extracted from each study to calculate the pooled measurements for continuous variables [12]. The magnitude of effect for SMD was considered as "small" if equal to 0.2, "medium" if 0.5, and large if 0.8 [12,13]. The odds ratio (OR) were extracted from each study to combine the pooled results regarding the number of NAR. In studies where the standard deviation was not reported, it was estimated based on sample size, median and interquartile range.

Data were pooled using a random-effects model. Heterogeneity between studies was tested with the Q test [14]. The I^2 index was used to quantify the extent of heterogeneity. Publication bias was estimated using the funnel plot and the Egger's and Begg's tests [15,16]. Sensitivity analyses that excluded each of the individual articles were conducted to evaluate whether any specific study significantly influenced the overall pooled results. All P -values less than 0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed using Stata version 15.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

Results

Study characteristics

Literature review yielded 1484 studies, of which 7 met the inclusion criteria [17-23] of this meta-analysis (Fig. 1). The median MINORS score was 18 (interquartile range (IQR), 16.25–19.57). A total of 10,260 patients were included in the analysis, of with 7309 lesions (Table 1).

Recurrent laryngeal nerve injury

The pooled analysis demonstrated a significant difference in temporary RLN paralysis between groups, favoring the IONM group (OR, 0.57; 95%CI: 0.40, 0.83; $I^2 = 74.4\%$; $p = .002$) (Fig. 2A). The comparison of IONM vs. visual identification regarding definitive RLN paralysis yielded significant difference favoring IONM (OR, 0.41; 95%CI: 0.29, 0.57; $I^2 = 0.0\%$; $p = .488$) (Fig. 2B).

Discussion

Our meta-analysis found preventive effects of IONM on temporary and definitive RLN injury. Previous meta-analyses found a decrease of total and transient injury in IONM cases, but for definitive injury the result was not statistically significant [24,25]. Lombardi et al. mentioned the influence of permanent injury definition and measurement [26].

In this study, both the permanent injury definition (over 6 months) and laryngoscopy measurement were included and did not influence the final results. Based on existing results, we recommended IONM as a routine measurement to be used in thyroidectomy. However, for definitive injury, a similar effect was only found in bilateral operation cases. Bilateral thyroidectomy requires relative large operation extent and long operation duration. Previous studies revealed RLN injury incidence in bilateral operation was 1.2–2.3% [27,28]. Previous meta-analyses only showed positive results in transient injury for malignancy operation. Our analysis included x new studies [29,30,31].

The results demonstrated a statistically significant decrease of temporary and definitive injury in malignancy operation cases with IONM. Malignancy operation might contain potential risk of malignancy invasion of RLN and lymph node dissection, which increase the risk of RLN injury. IONM might reduce the risk by real-time monitor of RLN function.

Reoperation of the thyroid has higher risks than normal thyroidectomy, for local conglutination and anatomical changes can result in RLN injury. Local conglutination makes the identification of RLN difficult and the anatomical position of RLN might change due to a previous operation. Wong et al. found a decreased incidence of total injury in the reoperation group with IONM. The impact of operation volume was also emphasized in several studies. In a German retrospective multicenter trial, a large operation volume medical center had a lower rate of permanent RLN injury, and thus IONM might be more helpful in small operation volume centers than in large operation volume centers [28].

IONM reduced total and transient RLN injury in small operation volume centers, and decreased total and permanent RLN injury in large operation volume centers. With the aid of IONM, inexperienced surgeons could avoid hazardous surgical situations near or on the RLN with real-time identification of the RLN [32].

There were several limitations in our study. First, there were still several studies didn't declare the outcome measurement or follow up for enough duration. The robust test had been passed including all the studies with laryngoscopy measurement and more than 6 months of follow-up. Second, there still existed confounders and heterogeneity in our analysis. Some studies included cases that involved intentional RLN transection.

The influence of lymph node dissection could also not be eliminated. The sensitivity analysis, subgroup analysis, and random-effects model was applied to address this.

Conclusion

This meta-analysis indicated that IONM could reduce the incidence of temporary and definitive RLN injury compared with conventional visual identification. IONM could help surgeons perform a better thyroidectomy regardless of the medical center's operation volume. The benefit of IONM in reoperation cases needs to be further explored. We hope our findings can be assessed by large prospective, randomized clinical trials in the future with a standardized IONM application and outcome measurement.

Funding: None.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Dionigi G, Kim HY, Wu CW, et al. Neuromonitoring in endoscopic and robotic thyroidectomy. *Updates Surg.* 2017;69(2):171-179.
2. Chan WF, Lo CY. Pitfalls of intraoperative neuromonitoring for predicting postoperative recurrent laryngeal nerve function during thyroidectomy. *World J Surg.* 2006;30(5):806-812.
3. 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(6):1310-1322.
4. Kai H, Xixia L, MiaoyunL, et al. Intraoperative nerve monitoring reduces recurrent laryngeal nerve injury in geriatric patients undergoing thyroid surgery. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(12):1275-1280.
5. Anuwong A, Lavazza M, Kim HY, 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(4):331-341.
6. Hei H, Zhai Y, Qin J, Song Y. Intermittent intraoperative neural monitoring technology in minimally invasive video-assisted thyroidectomy: a preliminary study. *J Invest Surg.* 2016;29(2):93-97.
7. 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 (6):1107-1115.
8. 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(3): 592-598.
9. 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(3):599-606.
10. Page C, Cuvelier P, Biet A, Strunski V. Value of intra-operative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in total thyroidectomy for benign goitre. *J Laryngol Otol.* 2015;129(6):553-557.

11. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.* 2003 Sep;73(9):712-6.
12. Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. *J Grad Med Educ.* 2012;4(3):279-82.
13. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:135.
14. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21(11):1539-58.
15. Egger M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629-34.
16. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994;50(4):1088-101.
17. Barczyński M, Konturek A, Cichoń S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br J Surg.* 2009;96(3):240-6.
18. Barczyński 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(4):196-203.
19. 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(6):474-8.
20. Zhou L, Dionigi G, Pontin A, Pino A, Caruso E, Wu CW, Sun H, Tufano RP, Kim HY. How does neural monitoring help during thyroid surgery for Graves' disease? *J Clin Transl Endocrinol.* 2018;15:6-11.
21. 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(3-4):183-7.

22. Mizuno K, Takeuchi M, Kanazawa Y, Kitamura M, Ide K, Omori K, Kawakami K. Recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid cancer surgery and intraoperative nerve monitoring. *Laryngoscope*. 2019;129(8):1954-1960.
23. Vasileiadis I, Karatzas T, Charitoudis G, Karakostas E, Tseleni-Balafouta S, Kouraklis G. Association of intraoperative neuromonitoring with reduced recurrent laryngeal nerve injury in patients undergoing total thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(10):994-1001.
24. Yang, S. et al. Systematic review with meta-analysis of intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy. *Int J Surg*. 2017;39:104–113.
25. 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;112:463–472.
26. Lombardi CP, et al. The final countdown”: Is intraoperative, intermittent neuromonitoring really useful in preventing permanent nerve palsy? Evidence from a meta-analysis. *Surgery*. 2016;160:1693–1706.
27. Thomusch O, Sekulla C, Walls G, Machens A, Dralle H. Intraoperative neuromonitoring of surgery for benign goiter. *Am J Surg*. 2002;183:673–678.
28. Dralle H, et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery*. 2004;136:1310–1322.
29. Hei H, Zhai Y, Qin J, Song Y. Intermittent Intraoperative Neural Monitoring Technology in Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy: A Preliminary Study. *J Invest Surg*. 2016;29:93–97.
30. Brajcich BC, McHenry CR. The utility of intraoperative nerve monitoring during thyroid surgery. *J Surg Res*. 2016;204:29–33.
31. Xie Q, Wang P, Yan H, Wang Y. Feasibility and effectiveness of intraoperative nerve monitoring in total endoscopic thyroidectomy for thyroid cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016;26:109–115.
32. Pragacz K, Barczynski M. Evaluation of the learning curve for intraoperative neural monitoring of the recurrent laryngeal nerves in thyroid surgery. *Pol Przegl Chir*. 2015;86:584–593.

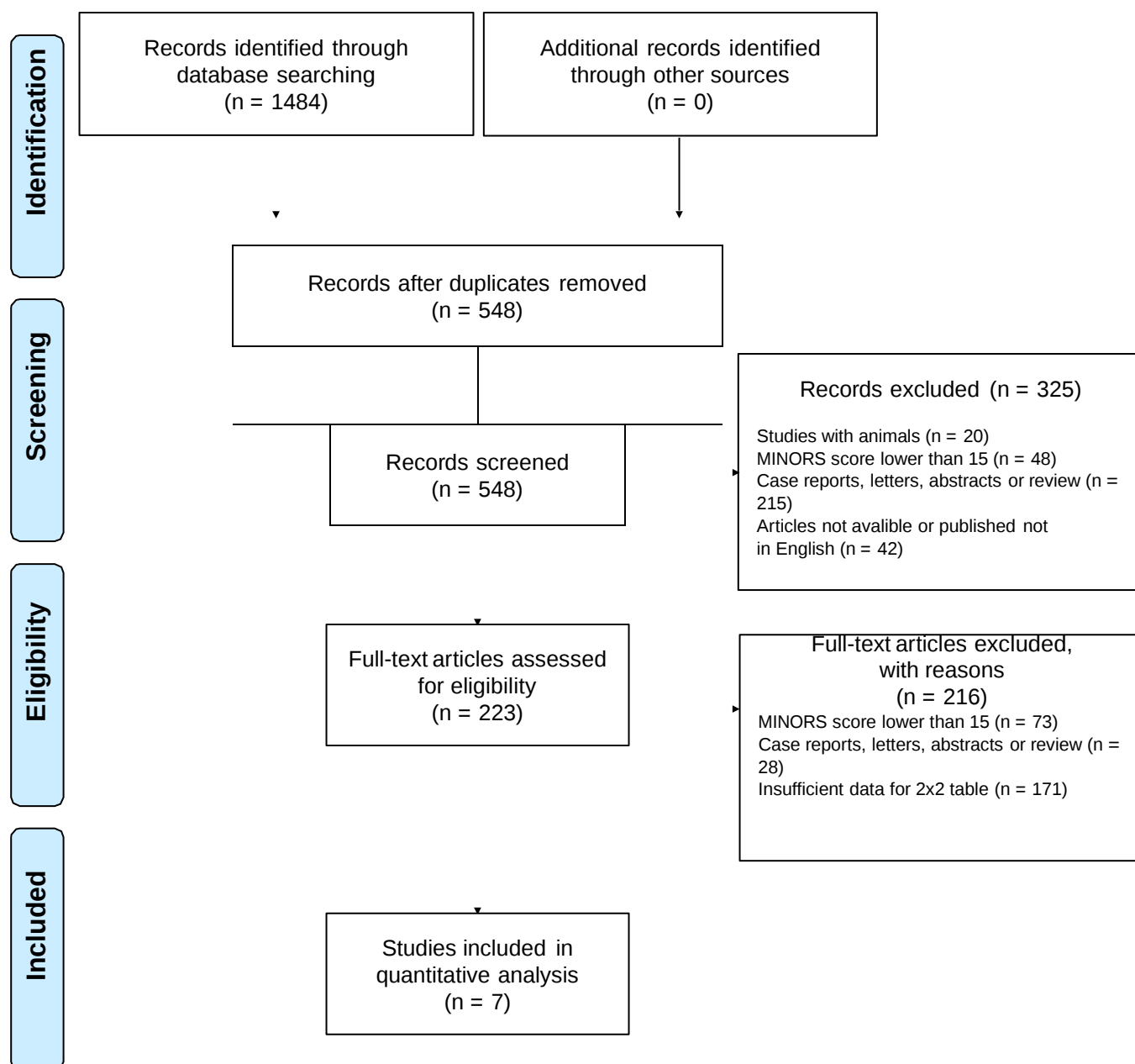
Figure 1

Figure 1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram.

Table 1**Table 1.** Main characteristic of included studies.

Author	Country, Year	Population	Malignant	HT	Goiter	TT	Less than TT
Barczynski et al. 17	Poland, 2009	1000	162	78	800	749	261
Barczynski et al. 18	Poland, 2011	302	302	0	0	302	0
Sari et al. 19	Turkey, 2010	237	41	36	160	49	188
Zhou et al. 20	China, 2019	209	0	209	0	191	17
Frattini et al. 21	Italy, 2010	152	152	0	0	76	76
Mizuno et al. 22	Japan, 2018	5804	5804	0	0	2292	3512
Vasileiadis et al. 23	Greece, 2016	2556	848	914	1139	2556	0

Note: HT, hyperthyroidism; TT, total thyroidectomy.

Table 2**Table 2.** Main outcomes of included studies.

Author	IONM	VI	NAR in IONM	NAR in VI	Temporary paralysis		Definitive paralysis	
					IONM	VI	IONM	VI
Barczynski et al. 17	500	500	1000	1000	8	12	19	38
Barczynski et al. 18	151	151	NR	NR	1	2	2	5
Sari et al. 19	123	114	210	199	0	0	3	3
Zhou et al. 20	154	55	164	110	0	1	12	6
Frattini et al. 21	76	76	152	152	1	2	2	5
Mizuno et al. 22	849	4955	NR	NR	21	106	NR	NR
Vasileiadis et al. 23	1481	1075	2150	2962	4	15	20	51

Note: IONM, intraoperative neuromonitoring; VI, visual identification; NR, not reported; NAR, nerves at risk.

Figure 2

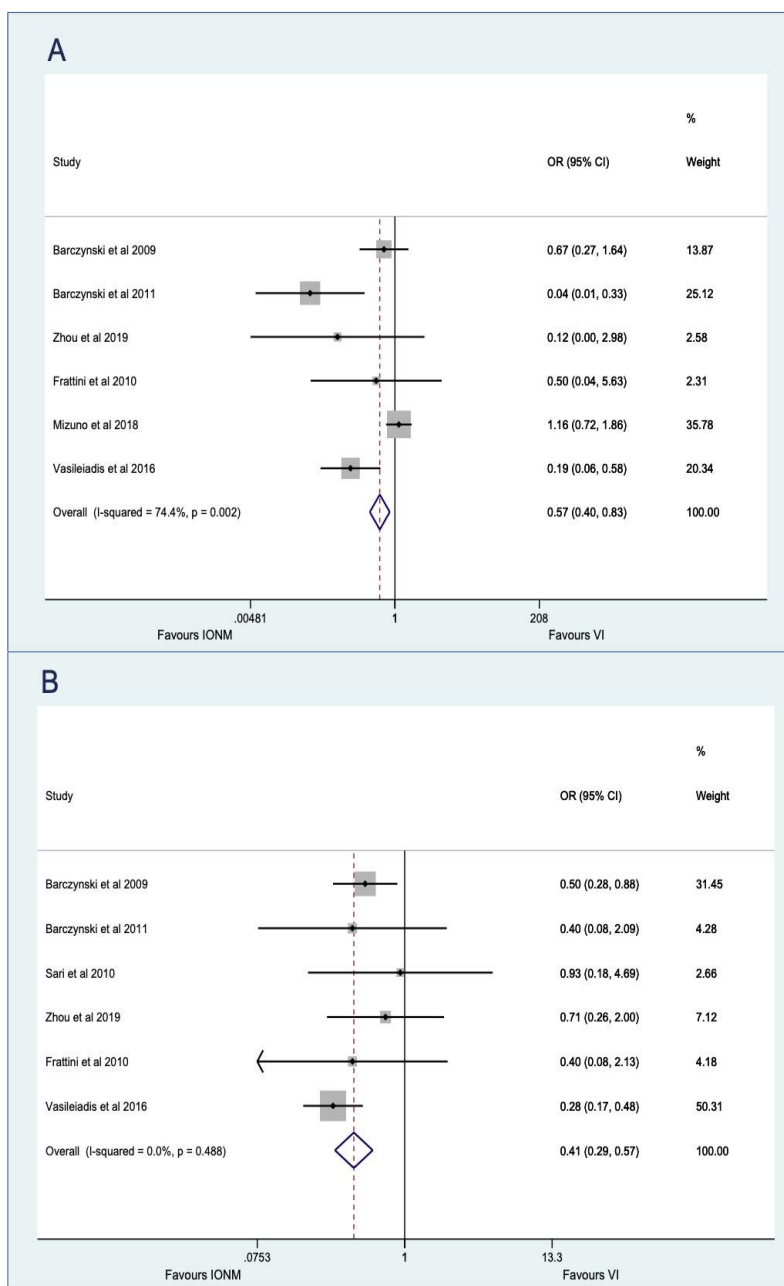


Figure 2. Forest plots of (A) odds ratio for temporary recurrent laryngeal nerve (RLN) paralysis and (B) odds ratio for definitive laryngeal RLN paralysis.

Appendix E1. Search strategy of intraoperative neuromonitoring in thyroidectomy

MEDLINE search strategy

Search strategy	
1	(((((("Thyroid Gland"[Mesh]) OR "Thyroidectomy"[Mesh])) OR ((thyroid) OR thyroidectomy))) AND (((("Monitoring, Physiologic"[Mesh]) OR "Neuromuscular Monitoring"[Mesh]) OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh])) OR (((monitoring) OR neuromonitoring) OR nerve monitoring))) AND (((("Laryngeal Nerves"[Mesh] OR "Recurrent Laryngeal Nerve"[Mesh])) OR ((laryngeal nerve) OR recurrent laryngeal nerve))
2	(((((("Monitoring, Physiologic"[Mesh]) OR "Neuromuscular Monitoring"[Mesh]) OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh])) OR (((monitoring) OR neuromonitoring) OR nerve
3	((("Thyroid Gland"[Mesh]) OR "Thyroidectomy"[Mesh])) OR ((thyroid) OR thyroidectomy)
4	(laryngeal nerve) OR recurrent laryngeal nerve
5	((monitoring) OR neuromonitoring) OR nerve monitoring
6	(thyroid) OR thyroidectomy
7	"Laryngeal Nerves"[Mesh] OR "Recurrent Laryngeal Nerve"[Mesh]
8	((("Monitoring, Physiologic"[Mesh]) OR "Neuromuscular Monitoring"[Mesh]) OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
9	("Thyroid Gland"[Mesh]) OR "Thyroidectomy"[Mesh]

EMBASE search strategy

Search strategy	
	#1 AND #2 AND #3
	#3 'laryngeal nerve' OR 'recurrent laryngeal nerve'
	#2 monitor OR monitoring OR (nerve AND monitoring) OR neuromonitoring
	#1 thyroid OR thyroidectomy

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta meta-análise indicou que neuromonitoramento intraoperatório (IONM) poderia reduzir a incidência de lesão nervo laríngeo recorrente (RLN) temporária e definitiva em comparação com a identificação visual convencional. IONM pode ajudar os cirurgiões a realizar uma tireoidectomia melhor, independentemente do volume de operação do centro médico. O benefício do IONM em casos de reoperação precisa ser mais explorado. Esperamos que nossos resultados possam ser avaliados por grandes ensaios clínicos prospectivos e randomizados no futuro, com uma aplicação IONM padronizada e medição de resultados

