



Market Access and Patient Engagement Solutions

# **Termoablação para metástase hepática**

## **Dossiê de valor (COSAÚDE)**

### **Documento principal**

Reporte final

13 Dezembro 2018

**Preparado para:**

Diretoria da Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular

**Preparado por:**

Wendel Mombaque dos Santos

Miguel Medeiros

Rosa Lucchetta

Bruno Riveros

Lucas Okumura

Pedro Holanda

Marcelo Nita

MAPESolutions

[bruno.riveros@mapesolutions.com](mailto:bruno.riveros@mapesolutions.com)

[marcelo.nita@mapesolutions.com](mailto:marcelo.nita@mapesolutions.com)

**Declaração de conflito de interesse dos autores:**

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste Parecer Técnico-Científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

## DOCUMENTO PRINCIPAL

---

### Dossiê de valor de termoablação para metástase hepática

Esse dossiê é fornecido por MAPES com propósito de ser usado para avaliação da termoablação para metástase hepática para efeito de incorporação no Sistema de Saúde Suplementar.

A MAPES somente assegura a acurácia de qualquer parte desse dossiê se utilizada unicamente no contexto do documento como um todo.

Esse dossiê foi preparado pela MAPES através do seu Departamento de Economia da Saúde e Pesquisas de Desfechos com base em estudos clínicos e econômicos realizados globalmente.

# SUMÁRIO

---

<b>RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>10</b>
1 DESCRIÇÃO CLÍNICA.....	12
1.1. PATOGÊNESE E CLASSIFICAÇÕES.....	12
1.2. FATORES DE RISCO .....	15
1.3. EPIDEMIOLOGIA .....	15
1.4. TRATAMENTO PRECONIZADO.....	16
2 DOMÍNIO ADMISSIBILIDADE .....	20
3 DOMÍNIO TÉCNICO .....	23
3.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA .....	23
3.2. INDICAÇÃO.....	23
3.3. ACESSÓRIOS.....	23
3.4. INSTRUÇÕES DE USO.....	24
3.4.1. SELEÇÃO DO PACIENTE.....	24
3.4.2. PROCEDIMENTOS.....	25
3.4.3. MONITORAMENTO.....	25
4 DOMÍNIO CLÍNICO .....	27
4.1. PERGUNTA .....	27
4.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....	28
4.3. BUSCA DE EVIDÊNCIAS .....	28
4.4. EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS .....	29
4.5. RESULTADOS DAS BUSCAS.....	29
4.5.1. AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS REGISTROS SELECIONADOS .....	33
4.5.2. SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	38
3.1. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES.....	50
5 DOMÍNIO OPERACIONAL.....	51
1.5.....	51
5.1. FATORES HUMANOS E ERGONOMIA .....	51
5.1.1. SEGURANÇA NO TRABALHO.....	51
5.1.2. USABILIDADE .....	51
5.2. TREINAMENTO.....	52
5.2.1. CURVA DE APRENDIZAGEM .....	52
5.3. INFRAESTRUTURA: INSTALAÇÕES E ESPAÇO FÍSICO .....	52
5.4. ACESSÓRIOS, INSUMOS E ARMAZENAMENTO .....	53
5.5. MANUTENÇÃO DE EQUIPAMENTO MÉDICO ASSISTENCIAL .....	53
5.6. FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO USO DO EQUIPAMENTO MÉDICO-ASSISTENCIAL .....	53
5.7. SUSTENTABILIDADE .....	54
6 DOMÍNIO ECONÔMICO.....	55
4.5.3. POPULAÇÃO .....	56
4.5.4. INTERVENÇÃO E COMPARADORES .....	56
4.5.5. DESFECHOS - MEDIDAS DE EFETIVIDADE.....	56

4.5.6.	MODELO ESCOLHIDO .....	56
4.5.7.	HORIZONTE TEMPORAL.....	57
4.5.8.	EFEITOS.....	57
4.5.9.	PERSPECTIVA .....	58
4.5.10.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE .....	59
4.5.11.	SUPOSIÇÕES DO MODELO.....	59
4.6.	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – RESULTADOS CENÁRIO 1 .....	59
4.6.1.	RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DO CASO-BASE – CENÁRIO 1 .....	59
4.6.2.	RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA MULTIVARIADA – CENÁRIO 1 .....	62
4.7.	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – RESULTADO CENÁRIO 2.....	63
4.7.1.	RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DO CASO-BASE – CENÁRIO 2.....	63
4.7.2.	RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA MULTIVARIADA – CENÁRIO 2 .....	66
4.8.	CONCLUSÕES SOBRE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	67
4.9.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - DESENHO .....	67
4.9.1.	POPULAÇÃO .....	68
4.9.2.	DINÂMICA DE MERCADO – MARKET SHARE .....	69
4.9.3.	HORIZONTE TEMPORAL.....	70
4.9.4.	PERSPECTIVA .....	70
4.9.5.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	70
4.9.6.	SUPOSIÇÕES DO MODELO.....	70
4.10.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - RESULTADOS .....	70
4.10.1.	RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DO CASO-BASE .....	70
4.10.2.	RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA MULTIVARIADA.....	71
4.11.	CONCLUSÕES SOBRE ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	72
7	DOMÍNIO INOVAÇÃO.....	73
8	RECOMENDAÇÕES E LIMITAÇÕES DA ANÁLISE .....	74
<b>REFERÊNCIAS.....</b>		<b>75</b>
<b>APÊNDICES.....</b>		<b>81</b>
APÊNDICE I – BUSCA DE RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS.....		81
APÊNDICE II – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS.....		82
APÊNDICE III – PROCESSO DE SELEÇÃO DE ESTUDOS.....		84
APÊNDICE IV – REGISTROS EXCLUÍDOS NA FASE DE ELEGIBILIDADE.....		85

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1. Anatomia do fígado.....	13
Figura 2. Pontuação do AGREE II para as diretrizes.....	35
Figura 3. Avaliação global das diretrizes. ....	36
Figura 4 Modelo conceitual.....	57
Figura 5. Desfecho 1 ao longo do tempo.....	60
Figura 6. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) para desfecho 1. ....	62
Figura 7. Gráfico de dispersão para desfecho 1.....	63
Figura 8. Desfecho 1 ao longo do tempo.....	64
Figura 9. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) para desfecho 1. ....	66
Figura 10. Gráfico de dispersão para desfecho 1. ....	67
Figura 11. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário. ....	68

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1. Características das revisões sistemáticas seguidas ou não de metanálises incluídas. ....	30
Tabela 2. Características das coortes realizadas com pacientes com lesões menores. ....	32
Tabela 3. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS). ....	34
Tabela 4. Avaliação do risco de viés nas diretrizes (AGREE II adaptado). ....	36
Tabela 5. Avaliação da qualidade da evidência - GRADE. ....	37
Tabela 6. Sumário dos resultados reportados por metanálises para sobrevida global. ....	39
Tabela 7. Sumário dos resultados reportados pelo estudo EORTC-CLOCC. ....	41
Tabela 8. Sumário dos resultados reportados por metanálises para sobrevida livre de doença. ....	42
Tabela 9. Sumário dos resultados reportados pelo estudo EORTC-CLOCC. ....	43
Tabela 10. Sumário dos resultados reportados por metanálises para recidiva. ....	45
Tabela 11. Sumário dos resultados reportados por metanálises para complicações perioperatórias. ....	47
Tabela 12. Sumário dos resultados das coortes para pacientes com lesões menores. ....	49
Tabela 13. Valores de transição. ....	58
Tabela 14. Custos. ....	58
Tabela 15. Resultados da análise de custo-efetividade (caso-base). ....	61
Tabela 16. Resultados da análise de custo-efetividade (caso-base). ....	65
Tabela 17. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário. ....	68
Tabela 18. Dinâmica de mercado proposta. ....	69
Tabela 19. Estimativa da população usuária considerando os cenários. ....	69
Tabela 20. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base). ....	71
Tabela 21. Resultados da análise de impacto orçamentário (análise de sensibilidade). ....	71

## LISTA DE QUADROS

---

Quadro 1. Descrição do produto. ....	20
Quadro 2 - Descrição do produto 2. ....	21
Quadro 3. Descrição do produto 3. ....	22
Quadro 4. Acrônimo PICOS. ....	27
Quadro 5. Características do modelo de análise de custo-efetividade. ....	55
Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade. ....	56



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

<b>ACE</b>	Análise de custo-efetividade
<b>AIO</b>	Análise de impacto orçamentário
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ATS</b>	Avaliação de tecnologias em saúde
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>FDA</b>	<i>U S Food and Drug Administration</i>
<b>GRADE</b>	<i>Grading of recommendations assessment, development and evaluation</i>
<b>IQWiG</b>	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care;</i>
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>
<b>NICE</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>MSAC</b>	<i>Medical Services Advisory Committee</i>
<b>RCEI</b>	Relação de custo-efetividade incremental
<b>SBU</b>	<i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i>
<b>SIGN</b>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicine Consortium</i>
<b>SSS</b>	Sistema de saúde suplementar
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

## RESUMO EXECUTIVO

---

<b>Título</b>	Dossiê de valor de termoablação para metástase hepática
<b>Especialidade envolvida</b>	Radiologia intervencionista e cirurgia endovascular
<b>Descrição da tecnologia</b>	A termoablação é um procedimento que remove ou destrói células ou tecidos com calor ou frio extremo.
<b>Mecanismo de ação</b>	Ablações térmicas geram o aquecimento e desnaturação de proteínas da lesão neoplásica; crioterapia leva ao congelamento da lesão através do roubo de calor pela expansão de gases, por conseguinte, necrose.
<b>Justificativa</b>	A termoablação é uma alternativa de tratamento às cirurgias, as quais incorrem em diversos tipos de riscos para os pacientes e nem sempre são resolutivas
<b>População-alvo</b>	Pacientes com metástase hepática localizadas, não maiores que 3,5cm.
<b>Descrição da evidência científica clínica</b>	Foi identificada evidência que sugere benefício de radiofrequência a pacientes com lesões menores que 3,5 cm inoperáveis na comparação com quimioterapia. Na comparação com cirurgia, ou seja, a pacientes aptos a cirurgia, foi identificada menor frequência de complicações para radiofrequência.
<b>Qualidade da evidência</b>	Sobrevida global – Muito baixa. Complicações – Muito baixa.
<b>Descrição das avaliações econômicas</b>	<i>Análise de custo-efetividade</i>  A utilização do procedimento de termoablação pode ser considerada como opção de tratamento para pessoas com metástases de fígado, visto que apresenta inferioridade de 1% e um custo inferior, sendo assim, custo-efetiva

*Análise de impacto orçamentário*

A utilização do procedimento de Termoablação como opção à cirurgia em pacientes que apresentam metástase hepática resulta em diminuição de gastos para o sistema de saúde, tanto quando leva-se em conta apenas o custo de aquisição da tecnologia, como quando são levados em conta os custos totais de tratamento em um horizonte temporal de 5 anos.

**Recomendação**

Favorável.

## 1 DESCRIÇÃO CLÍNICA

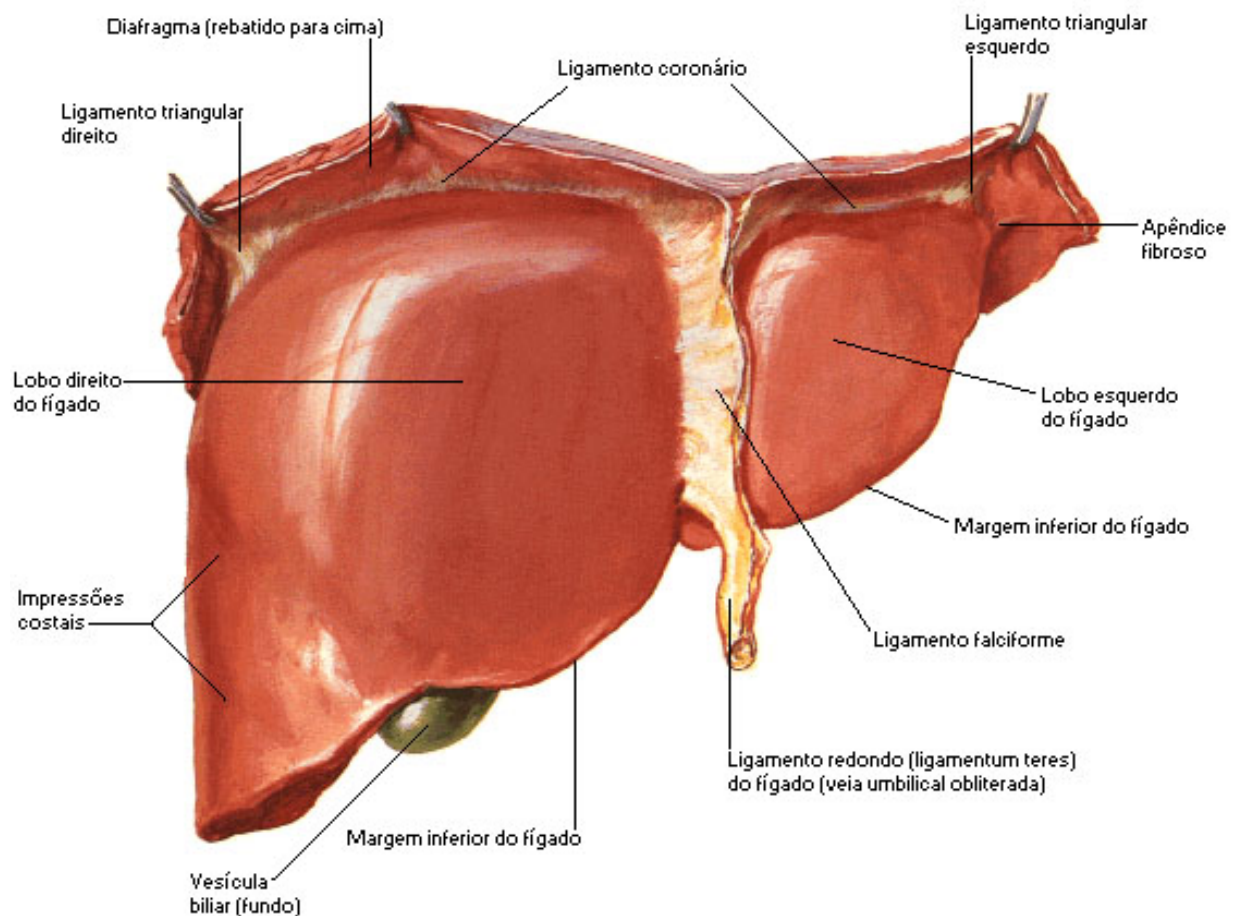
---

**Metástases hepáticas são mais frequentes entre tumores primários colorretal, pulmão, mama, pâncreas, estômago, melanoma e neuroendócrino. Estima-se que cerca de 40% dos pacientes com tumor colorretal, podem apresentar metástase hepática. As opções terapêuticas para pacientes com metástases hepáticas incluem quimioterapia, imunoterapia, radioterapia, radioterapia interna seletiva, cirurgia e termoablação, a depender do estágio da doença, performance e status e preferências do paciente.**

### 1.1. Patogênese e classificações

O fígado, a mais volumosa víscera humana, está na cavidade abdominal, tendo acima de si o diafragma e repousando sobre o estômago e a massa intestinal. Pesa, no adulto, cerca de 1.500 gramas, e seu diâmetro máximo tem de 24 a 28 centímetros <sup>1</sup>.

A face inferior, côncava e acidentada, apresenta dois sulcos anteroposteriores, que a dividem em três zonas: zona lateral direita, zona lateral esquerda e zona média. Esta última se acha naturalmente limitada pelos dois sulcos anteroposteriores. Um terceiro sulco, transversal, reúne os dois primeiros, e, formando com eles um H, dividindo a zona média em uma parte anterior, ou lobo quadrado, e uma parte posterior, ou lobo de Spigel <sup>1</sup>. O sulco transversal tem o nome de hilo do fígado, e por ele passam a veia porta, a artéria hepática e os canais biliares (Figura 1).



**Figura 1. Anatomia do fígado.**

Duas membranas sobrepostas envolvem o fígado: a externa é uma dobra do peritônio; a interna, ou túnica própria, é de natureza fibrosa. O fígado é uma glândula; seus elementos essenciais são células epiteliais glandulares reunidas em diminutos corpúsculos, ou lóbulos hepáticos. O lóbulo hepático tem a forma aproximada de um ovoide, com 2 mm de comprimento, sobre 1 mm de largura. Há, em todo o órgão, cerca de 1 milhão e 200 mil lóbulos. Além das células glandulares, que representam os seus elementos essenciais, há, no lóbulo, os vasos sanguíneos e os canaliculos biliares <sup>2</sup>.

Os vasos sanguíneos do lóbulo se repartem em dois grupos <sup>1</sup>:

1) os vasos aferentes pertencentes ou à veia porta (trazem ao lóbulo o sangue venoso recolhido nas vilosidades intestinais e demais viscerais abdominais), ou à artéria hepática (trazem sangue arterial comum);

2) vasos eferentes, que, unindo-se entre si, formam as veias supra-hepáticas, as quais levam ao coração o sangue do fígado. Os canalículos biliares nascem entre as células do lóbulo hepático, e sua função se reduz a conduzir a bÍlis fabricada por estas. Da confluência dos canalículos biliares se originam condutos cada vez mais calibrosos, que vão depois constituir o canal hepático, por onde a bÍlis escoo do fígado. Cada célula hepática tem duas extremidades: o pólo externo, ou biliar, e o pólo interno, ou sanguíneo. Pelo pólo sanguíneo, a célula retira do sangue os elementos de que necessita para a elaboração dos seus produtos. Estes, uma vez constituídos, são vertidos, seja nos condutos biliares, pelo pólo externo (secreção externa), seja nos vasos sanguíneos, pelo pólo interno (secreção interna) <sup>1</sup>.

Por ser um órgão extremamente vascularizado, torna-se alvo de metástase hepática, a qual, por sua vez, compromete a homeostasia e coloca em risco a vida do indivíduo. A veia porta é parcialmente formada, parcialmente, através da união dos vasos mesentéricos, drenando todo o sangue que vem do intestino para o fígado. Esta nutrição torna o fígado o principal sítio de metástases colorretais.

Metástase hepática é um câncer que iniciou em outra parte do corpo e se espalhou até o fígado. A metástase hepática é também referida como câncer hepático secundário ou doença metastática hepática. É importante esclarecer que a metástase hepática possui etiologia, prognóstico e tratamento completamente diferente de câncer hepático primário. O câncer hepático secundário é muito mais prevalente que o câncer hepático primário <sup>3</sup>. **É objeto de estudo do presente dossiê, pacientes com câncer hepático secundário - metástase hepática.**

O crescimento tumoral secundário no fígado pode ser expansivo (como em massa) ou se dar de forma infiltrativa (espalhando-se pelos tecidos adjacentes). Fisicamente, o tumor cresce e passa a comprimir o tecido hepático próximo ao tumor. Algumas metástases podem até mesmo comprimir a veia porta e causar isquemia hepática<sup>2</sup>.

O câncer primário pode se espalhar para qualquer parte do fígado. Em alguns casos, há somente um foco de metástase hepática, no entanto, a maioria dos casos apresenta metástase nos dois lobos do fígado <sup>2</sup>.

## **1.2. Fatores de risco**

Dentre as diversas neoplasias malignas, algumas possuem maior probabilidade de se espalharem ao fígado <sup>2</sup>, a citar:

- colorretal
- pulmão
- mama
- pâncreas
- estômago
- melanoma
- neuroendócrino

Virtualmente, somente as neoplasias malignas cerebrais não fazem metástase em fígado <sup>2</sup>.

## **1.3. Epidemiologia**

As características demográficas dos pacientes com metástase hepática espelham as características dos pacientes com as neoplasias malignas primárias que originaram a metástase. No amplo aspecto, a incidência aumenta conforme a idade <sup>2</sup>.

Os tumores metastáticos hepáticos são mais comuns que os tumores primários. Como mencionado acima, os locais primários mais comuns são colorretal, mama e pulmão. Em uma série de 912 casos de câncer de mama, cerca de 5% desenvolveram metástase em fígado <sup>2</sup>. Metástases hepáticas sincrônicas podem ser identificadas em 10 a 20% de pacientes com câncer colorretal. Para outras lesões primárias, como câncer de cabeça e pescoço, observa-se somente 10% das metástases localizadas no fígado. Alguns autores reportaram metástase hepática em aproximadamente 40-50% em pacientes adultos com tumores extra-hepáticos primários.

A elevada incidência de metástases hepáticas têm sido atribuídas a dois mecanismos principais: (1) a característica dual de suprimento sanguíneo do fígado pela circulação sistêmica e portal aumenta a chance de depósito de células metastáticas no órgão; (2) o epitélio hepático sinusoidal possui fenestrações que facilitam a penetração de células metastáticas no parênquima hepático <sup>2</sup>.

#### 1.4. Tratamento preconizado

O tratamento específico da metástase hepática depende de diversos fatores, a começar pelo tipo de tumor primário que originou o tumor hepático, passando pelas características histológicas e morfológicas do tumor, localização no fígado, preferências e *performance status* do paciente e, por fim, função hepática e tratamentos anteriores. De todo modo, aqui é apresentado um espectro geral de linha de tratamentos válido para todas as metástases hepáticas.

O objetivo do tratamento é controlar ou retardar o crescimento do tumor hepático, ainda que a maioria da massa tumoral não sejam completamente removida (com exceção de ressecção cirúrgica). Os tratamentos também podem manejar ou prevenir problemas causado pela metástase hepática. A esses tratamentos, dá-se o nome de terapias de suporte.

No que tange à **farmacoterapia**, essa modalidade de tratamento é a mais comum para as metástases hepáticas. A sua utilização tem por finalidade reduzir ou impedir o crescimento do tumor e amenizar os sintomas causados pela massa tumoral. Além disso, a quimioterapia pode ser utilizada com terapia neoadjuvante, onde o objetivo é reduzir a massa tumoral para que cirurgias possam ser realizadas e aumentar a chance de sucesso. Ainda, a quimioterapia pode ocorrer de maneira adjuvante, ou seja, após a cirurgia, com o intento reduzir o risco de recidiva da doença. A quimioterapia pode ser utilizada concomitante a outras terapias medicamentosas, como a imunoterapia e terapias-alvo.

A quimioterapia pode ser realizada de maneira sistêmica, geralmente por via endovenosa ou por via oral. Além disso, a depender do tumor e paciente, pode ser administrada via **infusão arterial hepática (HAI)**.

A HAI é um procedimento que disponibiliza a quimioterapia diretamente no tumor hepático. A quimioterapia é fornecida através de uma bomba para a artéria principal do fígado (artéria hepática). A floxuridina (FUDR) é a droga quimioterápica mais comumente usada em HAI. A HAI não é tão utilizada quanto a quimioterapia sistêmica pois é uma técnica complexa e que demanda de diversos aspectos específicos aos pacientes e ao tumor. Requer muitos médicos especialistas, incluindo cirurgiões, oncologistas e radiologistas, todos com experiência em HAI. Pode ser usado para tratar metástases hepáticas quando o câncer se espalhou para o fígado e os tumores não podem ser removidos por cirurgia.

A **quimioembolização**, ou quimioembolização transarterial (TACE), é um procedimento que fornece quimioterapia diretamente aos tumores do fígado. Um cateter é colocado na artéria



hepática. A quimioterapia é uma substância especial que bloqueia o fornecimento de sangue ao tumor (chamado agente embólico) são administradas através do cateter. Uma vez que o suprimento de sangue é bloqueado, o câncer não recebe o oxigênio e os nutrientes que precisa para crescer. Além disso, o tumor é exposto à quimioterapia por mais tempo. A quimioembolização pode ser usada para barrar ou retardar o crescimento de metástases do fígado.

A **radioembolização**, ou terapia de radiação interna seletiva (SIRT), é um procedimento que fornece radiação diretamente aos tumores do fígado. Ele usa pequenos grânulos radioativos chamados microesferas. Um cateter transporta as esferas radioativas através da artéria hepática para o fígado. Eles também bloqueiam o suprimento de sangue para o tumor, para que o câncer não consiga o oxigênio e os nutrientes de que ele precisa para crescer. A radioembolização pode ser usada para retardar o crescimento de metástases no fígado e aliviar os sintomas quando outros tratamentos não podem ser usados.

A **cirurgia** pode ser usada para tratar a metástase do fígado quando apenas uma área ou algumas áreas de câncer são encontradas. A ressecção hepática, remove a parte do fígado que contém o tumor. É mais frequentemente usada quando tumor primário é colorretal. Um cirurgião especialista em cirurgia do fígado (cirurgião hepatobiliar) faz a ressecção hepática através de um corte ou incisão no abdômen (**ressecção aberta** do fígado) ou inserindo um laparoscópio e ferramentas para fazer a cirurgia de **ressecção hepática laparoscópica**. A ressecção hepática laparoscópica pode não estar disponível em todos os centros de tratamento. A ressecção do fígado leva várias horas para ser concluída. Os efeitos colaterais da cirurgia dependerão principalmente da quantidade de fígado removida, função hepática prévia e do *performance status* do paciente. Alguns efeitos colaterais incluem dor, sangramento, infecção, derrame pleural e falência hepática.

A **ablação** é um procedimento que destrói células ou tecidos com calor, frio, produtos químicos ou outras técnicas. Diferentes tipos de terapia de ablação podem ser usados para tratar metástases hepáticas, merecendo destaque para a **termoablação**. Elas são usadas para tratar tumores de fígado pequenos quando a cirurgia não pode ser feita porque não é segura ou possível. **No entanto, há casos em que tanto a cirurgia aberta quanto a laparoscópica, podem ser intercambiáveis a cirurgias de termoablação. A esses casos, o presente dossiê compara a termoablação com outras modalidades cirúrgicas.** Dentre os subtipos de termoablação, merecem destaque a **ablação por radiofrequência**, a qual usa correntes elétricas para criar calor que destrói as células cancerígenas.

A ablação tumoral pode ser feita durante o ato cirúrgico (laparotomia aberta ou laparoscópica) ou por via percutânea por radiologistas intervencionistas. Neste último caso não há incisão cirúrgica, somente a agulha é inserida diretamente no tumor sob orientação ultrassonográfica ou tomográfica.

Um probe de radiofrequência em forma de agulha é colocado diretamente em um tumor no fígado. O radiologista intervencionista usará um exame de imagem, como ultrassonografia ou tomografia computadorizada, para guiar a agulha ao tumor. Correntes elétricas são passadas pela agulha. Essas correntes aquecem e destroem o tumor. Outra modalidade de termoablação no contexto da metástase hepática é a **ablação por crioterapia**, a qual utiliza um frio extremo para congelar e destruir células ou tecidos anormais e cancerígenos. É também chamado **criocirurgia ou crioablação**. A agulha é inserida no interior do tumor de maneira semelhante a agulha de radiofrequência. A expansão rápida de gases com o Argônio, causa uma redução drástica da temperatura até alguns centímetros ao redor da agulha (efeito Joule-Thomson) atingindo temperaturas de até 150°C negativos. Os cristais de gelo destroem a membrana celular causando morte tumoral irreversível, porém por não danificar as estruturas de colágeno, preservam a estrutura anatômica do órgão. Associado a este efeito imediato há também a trombose vascular induzida pelo frio que potencializa a destruição tumoral. Os efeitos colaterais da termoablação dependem principalmente do procedimento realizado e do quanto do fígado é tratado, mas de modo geral, são menos frequentes e menos graves que os causados pelas cirurgias abertas ou laparoscópicas.

A **injeção percutânea de etanol** usa uma agulha para injetar álcool etílico diretamente em um tumor no fígado. O médico usa ultrassonografia ou tomografia computadorizada para guiar a agulha através da pele e no tumor. O álcool etílico elimina as células cancerosas e reduz o tumor.

A **radioterapia** não é usada com frequência para tratar metástases hepáticas. Isso ocorre porque a radiação pode danificar o fígado (causando doença hepática induzida por radiação). Em casos raros, a radiação de feixe externo pode ser administrada a todo o fígado para aliviar os sintomas, como tratamento paliativo. Novas técnicas de radioterapia podem fornecer doses mais direcionadas de radiação para os tumores do fígado e reduzir o risco de danos no fígado.

A **radioterapia do corpo estereotáxico** pode ser usada quando houver de 1 a 3 metástases hepáticas pequenas. Este é um tipo de terapia de radiação de feixe externo que fornece uma alta dose de radiação diretamente para um tumor. Evita expor tecido hepático saudável em torno do

tumor com radiação. A quantidade de sessões de radioterapia estereotáxica a serem utilizadas dependem do tamanho, localização e número de metástases a serem tratadas, assim como de outros fatores. Os efeitos colaterais da radioterapia dependem principalmente do tipo de radioterapia e quanto do fígado é tratado. Efeitos colaterais comuns da radioterapia incluem fadiga e problemas de pele.

Por fim, tem-se a hormonioterapia, a qual adiciona, bloqueia ou remove certos hormônios para retardar ou impedir o crescimento de células cancerígenas que precisam de hormônios para crescer. A terapia hormonal pode ser usada para ajudar a retardar o crescimento de tumores no fígado e aliviar os sintomas. É dado para alguns tipos de câncer que se espalharam para o fígado, especialmente câncer de mama. Os efeitos colaterais da terapia hormonal dependerão principalmente do tipo de terapia hormonal. Efeitos colaterais comuns de muitos tipos de terapia hormonal são ondas de calor, ganho de peso e menos interesse em sexo.

## 2 DOMÍNIO ADMISSIBILIDADE

**O dispositivo atende a requisitos técnicos e legais para que o uso em pacientes elegíveis seja seguro.**

Estão disponíveis no Brasil ao menos três produtos para o equipamento de termoablação com registro vigente na Anvisa (Quadros 1 – 3).

O equipamento médico-assistencial apresenta registro vigente até 24/08/2025 na ANVISA, assim como a importadora, Auto Suture do Brasil LTDA. apresenta autorização de funcionamento comum (nº: 1.03.490-0) e certificado de boas práticas de fabricação de produtos para saúde, como apresentado a seguir <sup>4,5</sup>:

Quadro 1. Descrição do produto.

Nome da Empresa	Auto Suture do Brasil LTDA		
CNPJ	01.645.409/0001-28	Autorização	1.03.490-0
Produto	SISTEMA DE ABLAÇÃO POR RF COOL TIP SÉRIE E		
Modelo Produto Médico: Nenhum Modelo/Apresentação Encontrado(a)			
Nome Técnico	Equipamento de RF para Ablação		
Registro	10349000494		
Processo	25351.363358/2015-58		
Origem do Produto	FABRICANTE: COVIDIEN Ilc - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA		
Classificação de Risco	III - ALTO RISCO		
Vencimento do Registro	24/08/2025		
Endereço Completo	Av. Jornalista Roberto Marinho, 85 - 11º Andar - Cidade Monções Cep: 04.576-010 - São Paulo/Sp		
Telefone	(11) 2187-6300		

<b>Responsável Técnico</b>	Silvio Eduardo Bachega De Souza (Crea/Sp: 5062458227)
<b>Responsável Legal</b>	Rafaella Iacuzio Lopes

O equipamento médico-assistencial apresenta registro vigente até 26/06/2027 na ANVISA, assim como a importadora, SURGICAL LINE -COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA apresenta autorização de funcionamento comum (nº: 8.04.109-0) e certificado de boas práticas de fabricação de produtos para saúde, como apresentado a seguir <sup>6,7</sup>:

Quadro 2 - Descrição do produto 2.

Nome da Empresa	SURGICAL LINE -COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA		
CNPJ	07.330.175/0001-06	Autorização	8.04.109-0
Produto	SISTEMA DE ABLAÇÃO POR RF		
Modelo Produto Médico: M-3004; V-1000			
Nome Técnico	Equipamento de RF para Ablação		
Registro	80410900047		
Processo	25351.137695/2017-01		
Origem do Produto	FABRICANTE: RF MEDICAL Co., Ltd - CORÉIA DO SUL		
Classificação de Risco	III - ALTO RISCO		
Vencimento do Registro	26/06/2027		
Endereço Completo	R PEREIRA ESTEFANO, 114 SALAS1201, 1202, 1203, 1213, 1214 e 1215 - VILA DA SAUDE CEP: 04.144-070 - SÃO PAULO/SP		
Telefone	(11) 5071-9640		
Responsável Técnico	LAÍS PORSEBON GONÇALVES MENEZES		

O equipamento médico-assistencial apresenta registro vigente até 06/02/2027 na ANVISA, assim como a importadora, Ger-Ar Comércio de Produtos Médicos Ltda apresenta autorização de

funcionamento comum (nº: 8.01.819-3) e certificado de boas práticas de fabricação de produtos para saúde, como apresentado a seguir <sup>8</sup>:

Quadro 3. Descrição do produto 3.

Nome da Empresa	GER-AR COMÉRCIO DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA		
CNPJ	04.696.139/0001-72	Autorização	8.01.819-3
Produto	CRYOCARE E CRYOPROBE		
Modelo Produto Médico: CRYO-40 CONSOLE CRYOSURGICAL CRYOPROBE, CRYO-44 CONSOLE CRYOSURGICAL CRYOPROBE, CRYO-48 CONSOLE CRYOSURGICAL CRYOPROBE, CRYOPROBE R3.8L, CRYOPROBE R3.8, CRYOPROBE R2.4, CRYOPROBE R2.4L, CRYOPROBE R1.7			
Nome Técnico	Sondas		
Registro	80181930032		
Processo	25351.177280/2007-79		
Origem do Produto	FABRICANTE: HEALTHTRONICS, INC. - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA		
Classificação de Risco	IV - MÁXIMO RISCO		
Vencimento do Registro	06/06/2023		
Endereço Completo	AVENIDA VEREADOR JOSÉ DINIZ, 3300 CAMPO BELO, SÃO PAULO-SP CEP 04604-000		
Telefone	(11)5097-6580		
Responsável Técnico	CAIO ROBERTO SÁ BARBOSA PELLEGRINI		

### 3 DOMÍNIO TÉCNICO

---

**As diferentes técnicas de ablação são tratamento para alguns tipos de tumores, as quais são aplicadas com um dispositivo emissor de radiofrequência, transmitida até eletrodos que são aplicados nos pacientes; esse tratamento não é indicado para gestantes e portadores de marcapasso e os riscos e eventos adversos estão relacionados a queimaduras e dermatites de contato.**

#### 3.1. Descrição da tecnologia

As ablações constituem um tratamento percutâneo para tumores ósseos ou de tecidos moles. Podem ser divididas em ablações químicas, onde o uso de substâncias que levam a necrose de coagulação de tumores podem ser empregadas como é o caso do etanol a 95% (absoluto) e ablações térmicas onde há o aquecimento e desnaturação de proteínas da lesão neoplásica por técnicas de radiofrequência ou laser; ou por congelamento da lesão através de gases congelantes (Argônio e Hélio, por exemplo), método conhecido por crioablação <sup>9,10</sup>

#### 3.2. Indicação

Uso em coagulações percutâneas, laparoscópicas e intraoperatórias e na ablação de tecidos, inclusive a ablação parcial ou completa de tumores hepáticos não resseccionáveis e tumores de osteoma osteoide dentro de ossos. <sup>11-13</sup>

#### 3.3. Acessórios

Os acessórios integrantes dos sistemas são: gerador de energia, cabo de alimentação, bomba peristáltica, kits de eletrodos ativos, conector de eletrodos de retorno do paciente, recipiente de água (de pé), pedal, sonda de temperatura remota, conexão para gases e carrinho (ou pacote de conversão de carrinho). <sup>11-13</sup>

### 3.4. Instruções de uso

O gerador deve ser posicionado no carrinho, o qual deve estar travado para manter estabilidade do sistema. Caso não haja carrinho, o sistema deverá estar posicionado em superfície nivelada e firme.

A partir dessa etapa, com o interruptor principal desligado, são feitas as conexões dos acessórios. Deve-se garantir que o cabo de alimentação será conectado a uma tomada com a tensão correta.

A superfície de montagem deve ter espaço livre adequado para os conectores de eletrodos ativos, eletrodos de retorno do paciente e sondas de temperatura remota. A falta de espaço para os conectores pode danificar o gerador e/ou os acessórios. Colocar o gerador à maior distância possível de outros equipamentos eletrônicos (tais como monitores).

As configurações iniciais das diferentes interfaces do gerador podem ser ajustadas conforme a necessidade, para completar a preparação preliminar do sistema. As opções de configuração dos sistemas incluem: Brilho da tela, Definição de idioma e Ajuste de data e hora. A conclusão da preparação dos sistemas depende do procedimento selecionado.

O sistema de resfriamento deve ser ajustado e inclui: Bolsa ou frasco padrão (de 1000 ml a 3000 ml) de água estéril resfriada, Eletrodos ativos, conjuntos de tubulação de entrada e saída (incluídos nos kits de eletrodos ativos) e Recipiente de água (reutilizável).

11-13

#### 3.4.1. Seleção do paciente

- **Precauções e contraindicações**

Não se recomenda o uso de ablação por RF nas seguintes situações<sup>11-13</sup>:

- Gestantes: Não foram estabelecidos os riscos em potencial para a gestante ou o feto;
- Pacientes com marca-passos implantáveis ou outros implantes eletrônicos: Não foram estabelecidos riscos em potencial para o paciente;
- A presença de metástases extra-hepáticas é considerada uma contraindicação à ressecção;
- Qualquer comorbidade que possa aumentar a morbidez e mortalidade intra ou pós-operatória;



Outras precauções<sup>11-13</sup>:

- Estudos mostram que a fumaça gerada durante cirurgias abertas ou laparoscópicas é potencialmente perigosa para os pacientes e a equipe médica. Esses estudos recomendam ventilação adequada da fumaça usando um evacuador de fumaça ou outros meios;
- Eletrodos ativos e sondas de temperatura remota são objetos cortantes, que devem ser manuseados com cuidado o tempo todo, para prevenir ferimentos por perfuração na equipe e no paciente. Considere os acessórios usados como objetos cortantes contaminados e descarte-os de acordo com as normas de sua instituição;
- As pontas da cânula e do estilete são cortantes. Tenha cuidado para evitar ferimentos;
- A RFA tem potencial de diferenças nas características de ablação próxima de vasculatura e canais (conhecido como efeito dissipador de calor) em comparação a outros métodos termoablativos. Devido a esses fatores é preciso cuidado ao criar zonas de ablação próximas de áreas de grande vasculatura, inclusive, mas não limitadas, à artéria hepática e à veia portal. Cuidado semelhante deve ser exercido próximo de estruturas de duto
- Evite o contato pele a pele para impedir queimaduras acidentais. É recomendada a colocação de ataduras de gaze em prováveis locais de contato pele a pele
- O tratamento de lesões de osteoma osteoide superficiais ( $\leq 3$  cm abaixo da pele) podem exigir um procedimento de RFA aberto, em função do risco de queimaduras cutâneas.

### **3.4.2. Procedimentos**

As modalidades terapêuticas de escolha são ajustáveis na tela inicial do sistema, de modo a permitir adequada seleção de parâmetros, de acordo com o tecido a ser submetido pela ablação. Em seguida, deve-se considerar o posicionamento de eletrodos e/ou sondas nos sítios anatômicos de interesse para o procedimento<sup>11-13</sup>.

### **3.4.3. Monitoramento**

Durante procedimentos, o gerador monitora continuamente a impedância ( $\Omega$ ), corrente, potência e temperatura. Recomenda-se o uso de imagens intraoperatórias para monitorar o progresso da ablação<sup>11-13</sup>.

- **Eventos adversos**

Pacientes com pele sensível podem sofrer reações alérgicas dermatológicas e dermatites de contato. Evitar uso de eletrodos de retorno em pacientes com sensibilidade conhecida a hidrogéis <sup>11-13</sup>.

## 4 DOMÍNIO CLÍNICO

---

**Foi identificada evidência que sugere benefício de radiofrequência a pacientes com lesões menores que 3,5 cm irressecáveis na comparação com quimioterapia. Na comparação com cirurgia, ou seja, a pacientes aptos a cirurgia, foi identificada menor frequência de complicações para radiofrequência.**

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde <sup>14-17</sup>, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

### 4.1. Pergunta

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que este dossiê foi norteado pelo seguinte acrônimo PICOS:

**Quadro 4. Acrônimo PICOS.**

<b>P</b>	<b>Paciente (<i>patient</i>)</b>	Pacientes com metástase hepática
<b>I</b>	<b>Intervenção (<i>intervention</i>)</b>	Termoablação (crioablação ou radiofrequência), laparoscopia, percutânea ou por cirurgia aberta
<b>C</b>	<b>Comparador (<i>comparator</i>)</b>	Hepatectomia, lobectomia.
<b>O</b>	<b>Desfecho (<i>outcome</i>)</b>	Sobrevida global (SG); Sobrevida livre de doença (SLD); Sobrevida livre de progressão (SLP); Recidiva; Complicações.
<b>S</b>	<b>Tipo de estudo (<i>study</i>)</b>	Revisão sistemática com e sem metanálise

Dessa forma, foram formuladas as questões chave relacionadas a seguir:

1. Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia na sobrevida global?
2. Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia na sobrevida livre de doença?
3. Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia na sobrevida livre de progressão?
4. Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia na taxa de recidiva?
5. Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia em complicações?

#### **4.2. Critérios de elegibilidade**

Foi conduzida um overview de revisões sistemáticas. Dessa forma, revisões sistemáticas seguidas ou não por metanálises que incluíssem pacientes com metástase hepáticas para uma das modalidades de intervenção supracitadas foram incluídas. Tendo em vista a necessidade de afunilar a evidência a pacientes com lesões pequenas, uma análise de subgrupo foi conduzida, considerando estudos primários comparativos contemplados pelas revisões sistemáticas.

#### **4.3. Busca de evidências**

As bases de dados PubMed e Scopus foram utilizadas para a busca de estudos científicos. Salienta-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações<sup>18</sup>, com o diferencial de que Scopus inclui literatura cinza, de forma que por estes motivos Embase não foi buscada. Busca manual de lista de referências incluídas também foi feita, sendo complementada por busca de recomendações clínicas de agências de ATS e sociedades (Apêndice 1), a saber: *NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicine Consortium; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; MSAC – Medical Services Advisory Committee; IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment*; e seguintes sociedades: *Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE), Society of Interventional Radiology (SIR), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), e European Society for Medical Oncology (ESMO)*.

As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção, comparadores e tipos de estudos, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados ou utilizando filtros validados, quando disponíveis (Apêndice 2).

#### **4.4. Extração de dados e avaliação das evidências**

Dados foram extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel® por um único revisor. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos. Como parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos foram destacados e registrados em cópias PDF das publicações. As mesmas foram verificadas independentemente por um segundo revisor. Os documentos PDF estão disponíveis mediante solicitação.

A avaliação do risco de viés nas diretrizes foi feita utilizando AGREE II adaptado <sup>19</sup> e nas revisões sistemáticas seguidas de metanálises pela ferramenta *Risk of bias in systematic reviews* (ROBIS) <sup>20</sup>.

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde <sup>16</sup>, qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

#### **4.5. Resultados das buscas**

A overview de revisões sistemáticas identificou 2463 registros depois de remoção de duplicidades; 2441 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 3 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra (Apêndice 3 e Apêndice 4).

Os 19 registros incluídos representaram 10 revisões sistemáticas sem e 9 com metanálises diretas, publicadas entre 1997 e 2018. A análise de subgrupo para estudos comparativos que incluíram pacientes com lesões pequenas identificou 10 coortes, publicadas entre 2003 e 2014.

As principais características das revisões sistemáticas e das coortes são sumarizadas nas tabelas abaixo (Tabela 1 e Tabela 2), respectivamente.

**Tabela 1. Características das revisões sistemáticas seguidas ou não de metanálises incluídas.**

<b>Estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>n estudos (n pacientes)</b>	<b>População</b>	<b>Alternativas comparadas</b>	<b>Desfechos avaliados</b>	<b>Tipo de estudo incluído</b>
<b>Meijerink 2018</b> <sup>21</sup>	RS e MD	48 (NR) *	MH (sítio primário: colorretal),	RF, HP, QT e MO	SG, mortalidade em 30, 60 e 90 dias, SLD, SLD local e complicações	Primários e secundários
<b>van Amerongen 2017</b> <sup>22</sup>	RS e MD	20 (2877)	MH (sítio primário: colorretal), até 6 cm	RF e HP	SG, SLD - 5 anos, recidiva e complicações	Observacionais
<b>Han 2016</b> <sup>23</sup>	RS e MD	14 (2205)	MH (sítio primário: colorretal), até 10 cm	RF e HP	SG e SLP	Observacionais
<b>Saif 2016</b> <sup>24</sup>	RS e MD	44 (3107)	MH irressecável (sítio primário: colorretal)	RF, CA e MO	SG-1, 3 e 5 anos, recidiva local e complicações	EC e observacionais
<b>Huo 2015</b> <sup>25</sup>	RS e MD	4 (564)	MH	RF e MO	SG - 1 a 6 anos, SLD - 1 a 5 anos e recidiva local	Observacionais
<b>Wu 2015</b> <sup>26</sup>	RS e MD	1 (30)	MH	RF e CA	Complicações	ECR e coortes
<b>Xu 2015</b> <sup>27</sup>	RS	3 (235)	MH	RF pós-TACE	Recidiva e SG-1 ano	NR
<b>Loveman 2014</b> <sup>28</sup>	RS	6 (1379)	MH solitárias < 3 cm e ≥ 3 cm	RF e HP	SG	ECR e coortes
<b>Bala 2013</b> <sup>29</sup>	RS	1 (123)	MH solitária, múltipla unilobar ou bilobar (sítio primário: múltiplos).	CA e HP	SG e recidiva	ECR
<b>Cirotchi 2012</b> <sup>30</sup>	RS e MD	18 (NR)	MH (sítio primário: colorretal)	RF, HP, IAH, QT e criocirurgia	SG, SLD, SLP, recidiva e complicações	EC, semi-experimental e observacionais
<b>Weng 2012</b> <sup>31</sup>	RS e MD	13 (1886)	MH (sítio primário: colorretal)	RF e HP	SG, SLD- 3 e 5 anos e complicações	Coortes
<b>Pathak 2011</b> <sup>32</sup>	RS	75 (NR)	MH (sítio primário: colorretal)	CA e RF	Recidiva local, SG-1, 3 e 5 anos e complicações	ECR e coortes
<b>Razafindratsira 2011</b> <sup>33</sup>	RS	30 (2822)	MH	RF	Complicações	NR

<b>Wu 2011</b> <sup>34</sup>	RS e MD	7 (847)	MH solitárias (sítio primário: colorretal)	RF e HP	SG-5 anos, recidiva e complicações	ECNR
<b>Wong 2010</b> <sup>35</sup>	RS	46 (NR)	MH (sítio primário: colorretal)	RF	SG-5 anos, recidiva local e complicações	Observacionais
<b>Stang 2009</b> <sup>36</sup>	RS	21 (2984)	MH (sítio primário: colorretal)	RF e QT	SLP e SG	ECNR e série de casos
<b>Fedorowicz 2008</b> <sup>37</sup>	RS	1 (123)	MH (sítio primário: colorretal)	CA e HP	SLD, recidiva e complicações	ECR
<b>Sutherland 2006</b> <sup>38</sup>	RS	13 (NR)	MH (sítio primário: colorretal)	RF e HP	Recidiva, SG e complicações	Estudos comparativos e série de casos
<b>Tandan 1997</b> <sup>39</sup>	RS	13 (2192)	MH (sítio primário: colorretal)	CA e HP	SG-5 anos	Série de casos

MH: metástase hepática, HP: hepatectomia parcial, SLD: sobrevida livre de doença; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; EC: ensaio clínico; ECR: ensaio clínico randomizado; ECNR: ensaio clínico não randomizado, RS: revisão sistemática; MD: metanálise direta; RF: radiofrequência, CA: crioablação, TACE: quimioembolização transarterial; IAH: infusão arterial hepática, QT: quimioterapia. \* 48 estudos incluídos primários e secundários na revisão sistemática, porém não é reportado número de estudos incluídos nas metanálises.

**Tabela 2.** Características das coortes realizadas com pacientes com lesões menores.

<b>Autor ano</b>	<b>N</b>	<b>Alternativas</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Tipo de estudo</b>
Abdalla 2004 <sup>40</sup>	418	RF vs HP vs combinação	Recidiva geral Recidiva em fígado Sobrevida global Sobrevida 4 anos Sobrevida global (irressecável)	Coorte prosp.
Berber 2008 <sup>41</sup>	158	RF lap. vs HP	Complicações Sobrevida atuarial	Coorte prosp.
Gleisner 2008 <sup>42</sup>	258	RF vs HP vs combinação	Sobrevida livre de doença Sobrevida global	Coorte retrosp.
Hur 2009 <sup>43</sup>	67	RF vs HP	Sobrevida 5 anos Sobrevida livre de recidiva local	Coorte retrosp.
Jasarovic 2014 <sup>44</sup>	140	RF vs HP	Sobrevida global Sobrevida livre de doença	Coorte retrosp.
Kim 2011 <sup>45</sup>	226	RF vs HP	Sobrevida global Sobrevida livre de doença	Coorte retrosp.
Lee 2012 <sup>46</sup>	53	RF vs HP	Complicações Recidiva marginal Sobrevida livre de doença Sobrevida global	Coorte retrosp.
Oshowo 2003 <sup>47</sup>	25	RF vs HP	Sobrevida global Sobrevida 3 anos	Coorte
Reuter 2009 <sup>48</sup>	192	RF vs HP	Tempo para recidiva Taxa de recidiva	Coorte retrosp.
White 2007 <sup>49</sup>	52	RF perc. vs HP	Sobrevida livre de doença Sobrevida livre de progressão em 2 anos Sobrevida global	Coorte

A busca manual de registros relacionados à tecnologia e doença retornou oito registros incluídos nesta revisão.

Em 2003, o MSAC recomendou que, com base na evidência de ablação por radiofrequência (RFA), o financiamento público deveria ser apoiado para o tratamento percutâneo de carcinoma hepatocelular não ressecável e que não seja considerado para ressecção cirúrgica. No entanto, considerou as evidências insuficientes para recomendação do procedimento em metástases colorretais e neuroendócrinas <sup>50</sup>.

Quanto às recomendações sobre ablação por radiofrequência em metástases hepáticas, a maior parte das diretrizes considera a indicação para pacientes não elegíveis para ressecção ou



transplante. As diretrizes do NCCN, por exemplo sugerem a ablação por radiofrequência como tratamento preferencial para estes pacientes <sup>51</sup>. O SIGN e a SIR recomendam que a ablação seja considerada para a metástase hepática colorretal <sup>52,53</sup> e a ESMO é mais específica por considerar a ablação por radiofrequência em metástases hepáticas colorretais <4 cm em casos não operáveis<sup>54</sup>.

Em diretrizes sobre o assunto, o NICE especifica que há evidências de segurança e eficácia para uso da ablação por radiofrequência e da crioablação em pacientes com metástases hepáticas colorretais ou naqueles que já tiveram ressecção hepática <sup>55,56</sup>. Considera, ainda, que a ablação por radiofrequência pode ser indicada como tratamento primário para metástases hepáticas se o paciente não estiver apto para a cirurgia ou no tratamento da recorrência pós-ressecção <sup>55</sup>.

As diretrizes CIRSE especificam que a ablação por radiofrequência é a terapia de escolha para tratamento precoce de pacientes com carcinoma hepatocelular que não são candidatos para ressecção hepática ou transplante, com um único tumor ou menos de três nódulos (até 3 cm cada), sem evidência de invasão vascular ou disseminação extra-hepática, performance status 0 e cirrose hepática em classe A ou B de Child-Pugh. Mais especificamente, indicam a ablação por radiofrequência para pacientes não cirúrgicos com câncer de colon-oligometástases isoladas no fígado e consideram o tratamento para alguns pacientes com doença metastática colorretal hepática e pulmonar se a doença extra-hepática for considerada curável <sup>57</sup>.

#### **4.5.1. Avaliação crítica dos registros selecionados**

A maioria das revisões sistemáticas apresentou incerto ou alto risco de viés (n = 18), devido a limitações na identificação e seleção dos estudos (busca não abrangente devido à restrição a uma base de dados e/ou de idioma, ausência de reporte da relação de estudos incluídos e/ ou excluídos na fase de elegibilidade) e coleta de dados e avaliação dos estudos (ausência ou reporte inadequado do risco de viés dos estudos incluídos, sem uso dessa análise na formulação das conclusões). Uma revisão sistemática seguida de metanálise não realizou reporte adequado dos resultados, omitindo estudos incluídos em cada metanálise, peso de cada estudo, medidas de síntese e intervalo de confiança (forest plot) e várias revisões sistemáticas sem metanálises não sintetizaram adequadamente os resultados, ainda que qualitativamente. Revisões sistemáticas conduzidas pela Colaboração Cochrane, apesar de apresentarem baixo risco de viés para todos os domínios, apresentaram baixa relevância para o presente dossiê tendo em vista que um ou nenhum estudo foi incluído devido aos critérios de inclusão bastante restritivos (Tabela 3).

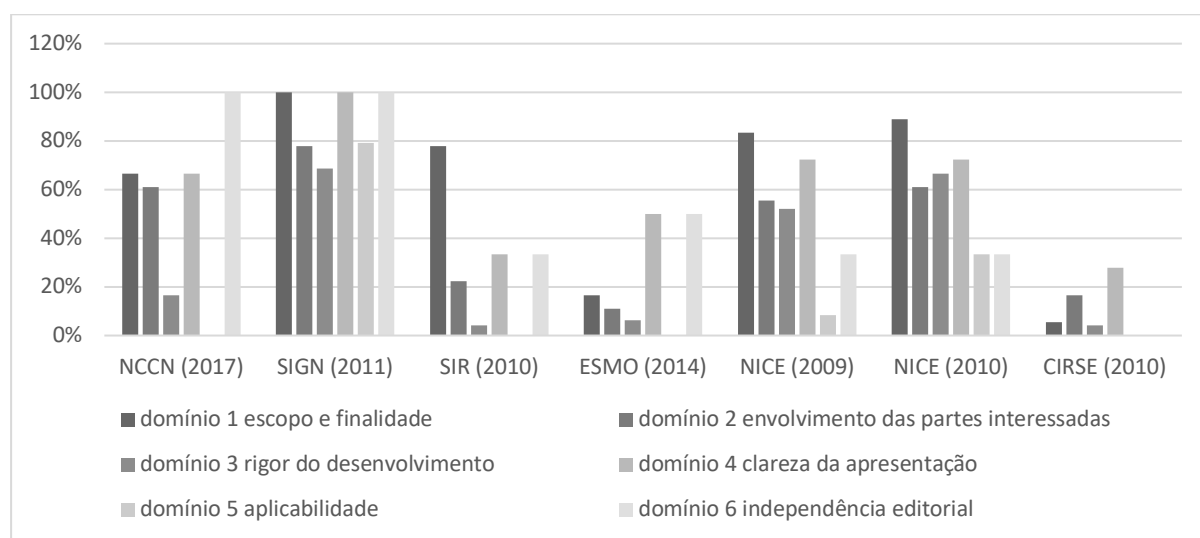
**Tabela 3. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS).**

REVISÃO	FASE 2				FASE 3
	Critérios de elegibilidade do estudo	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação dos estudos	Síntese e achados	Risco de viés na revisão
<b>Meijerink 2018</b> <sup>21</sup>	😊	☹️	☹️	😊	☹️
<b>van Amerongen 2017</b> <sup>22</sup>	😊	☹️	😊	😊	☹️
<b>Han 2016</b> <sup>23</sup>	😊	☹️	😊	😊	☹️
<b>Saif 2016</b> <sup>24</sup>	😊	☹️	☹️	☹️	☹️
<b>Huo 2015</b> <sup>25</sup>	😊	☹️	☹️	😊	☹️
<b>Wu 2015</b> <sup>26</sup>	😊	☹️	☹️	😊	☹️
<b>Xu 2015</b> <sup>27</sup>	😊	☹️	☹️	?	☹️
<b>Loveman 2014</b> <sup>28</sup>	😊	😊	😊	😊	😊
<b>Bala 2013</b> <sup>29</sup>	😊	😊	😊	😊	😊
<b>Cirocchi 2012</b> <sup>30</sup>	😊	😊	😊	😊	😊
<b>Weng 2012</b> <sup>31</sup>	😊	😊	☹️	😊	☹️
<b>Pathak 2011</b> <sup>32</sup>	😊	☹️	☹️	?	☹️
<b>Razafindratsira 2011</b> <sup>33</sup>	😊	☹️	☹️	?	☹️
<b>Wu 2011</b> <sup>34</sup>	😊	☹️	☹️	😊	☹️
<b>Wong 2010</b> <sup>35</sup>	😊	☹️	☹️	?	☹️
<b>Stang 2009</b> <sup>36</sup>	😊	☹️	☹️	?	☹️
<b>Fedorowicz 2008</b> <sup>37</sup>	😊	😊	😊	😊	😊
<b>Sutherland 2006</b> <sup>38</sup>	😊	😊	☹️	?	☹️
<b>Tandan 1997</b> <sup>39</sup>	😊	☹️	☹️	?	☹️

😊 = baixo risco; ☹️ = alto risco; ? = risco incerto.

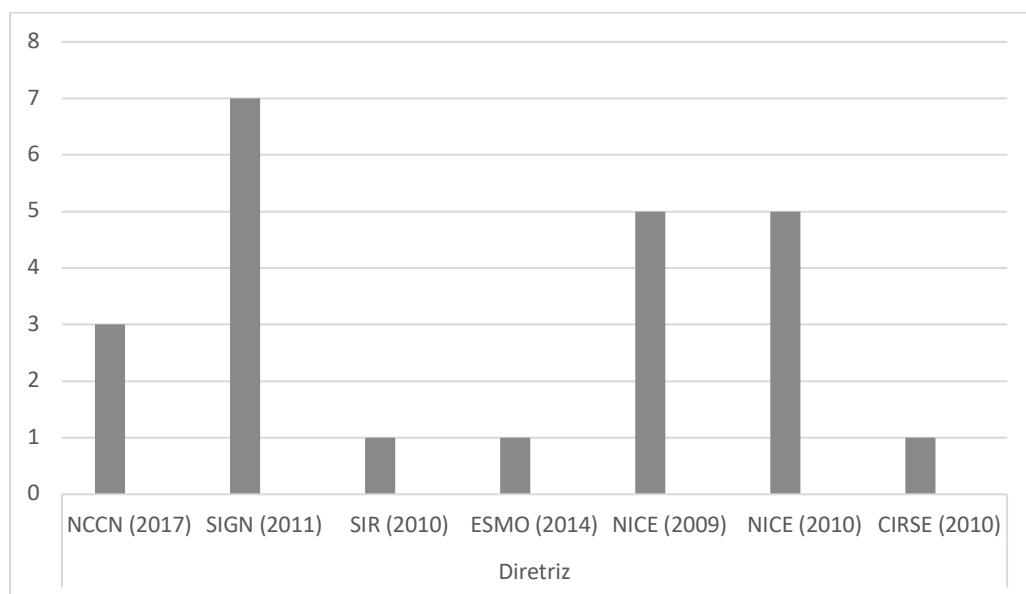
Essas diretrizes também foram submetidas à avaliação de qualidade AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) <sup>58</sup>, com o intuito de abordar a variabilidade na qualidade, avaliar o rigor metodológico e transparência no desenvolvimento destes materiais, sob o ponto de vista dos autores deste dossiê. Na Tabela 4 são apresentadas as avaliações das diretrizes de acordo com os padrões do instrumento, em que 23 parâmetros de qualidade (distribuídos entre 6 domínios) são julgados numa escala de 1 a 7 (1 significa qualidade mais baixa e 7 significa qualidade mais alta possível).

A maior parte das diretrizes consideradas para esta análise se mostraram adequadas nos domínios escopo e finalidade, envolvimento das partes interessadas e clareza da apresentação. No entanto, a maior parte também apresentou sérias considerações no que tange ao rigor do desenvolvimento, aplicabilidade e independência editorial. Os resultados da Figura 2 representam a proporção da coerência destas diretrizes com os domínios analisados, expressos em porcentagens.



**Figura 2. Pontuação do AGREE II para as diretrizes.**

De maneira geral, das 7 diretrizes analisadas, 4 apresentam qualidade global que possibilitam sua recomendação e outras 3 foram julgadas com menor qualidade metodológica. Na Figura 3 estão expressas as avaliações globais de recomendação destas diretrizes, numa escala de 1 a 7 (1 significa qualidade mais baixa e 7 significa qualidade mais alta possível).



**Figura 3. Avaliação global das diretrizes.**

**Tabela 4. Avaliação do risco de viés nas diretrizes (AGREE II adaptado).**

Quesito	NCCN (2017)	SIGN (2011)	SIR (2010)	ESMO (2014)	NICE (2009)	NICE (2010)	CIRSE (2010)
1. O(s) objetivo(s) geral(is) da(s) diretriz(es) está(ão) especificamente descrito(s).	7	7	7	1	7	7	1
2. A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz está(ão) especificamente descrita(s).	2	7	5	1	4	5	1
3. A população (pacientes, público etc.) a quem a diretriz se destina está especificamente descrita.	6	7	5	4	7	7	2
4. A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes.	6	7	5	3	4	4	2
5. Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público etc.).	2	3	1	1	5	5	1
6. Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos.	6	7	1	1	4	5	3
7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências.	1	7	1	1	6	6	1
8. Os critérios para a seleção de evidências estão claramente descritos.	1	2	1	1	5	6	1
9. Os pontos fortes e limitações do corpo de evidências estão claramente descritos.	1	1	1	3	4	6	1
10. Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos.	3	3	1	1	5	5	1

11. Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações.	2	7	3	2	3	6	3
12. Existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhe dão suporte.	2	7	1	1	3	4	1
13. A diretriz foi revisada externamente por experts antes da sua publicação.	1	7	1	1	6	6	1
14. Um procedimento para atualização da diretriz está disponível.	5	7	1	1	1	1	1
15. As recomendações são específicas e sem ambiguidade.	5	7	3	4	7	7	3
16. As diferentes opções de abordagem da condição ou problema de saúde estão claramente apresentadas.	7	7	3	5	2	2	2
17. As recomendações-chave são facilmente identificadas.	3	7	3	3	7	7	3
18. A diretriz descreve os fatores facilitadores e as barreiras para a sua aplicação.	1	7	1	1	1	1	1
19. A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática.	1	7	1	1	3	3	1
20. Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da aplicação das recomendações.	1	2	1	1	1	1	1
21. A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e/ou auditoria.	1	7	1	1	1	7	1
22. O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz.	7	7	1	1	3	3	1
23. Foram registrados e abordados os conflitos de interesse dos membros da equipe que desenvolveram a diretriz.	7	7	5	7	3	3	1

A qualidade da evidência foi avaliada apenas para os estudos que restringiram análise para pacientes com lesões menores. De forma geral, os estudos apresentam limitações metodológicas, o que impede que a qualidade geral da evidência seja elevada por outros parâmetros. Sendo assim, a qualidade GRADE é considerada muito baixa, independente do estudo considerado. Foram selecionados dois estudos para análise de sobrevida global e complicações: Abdalla et al. e Berber et al., tendo em vista o maior tamanho amostral dos estudos e análise disponível para pacientes com tumor inoperável (Tabela 5).

**Tabela 5.** Avaliação da qualidade da evidência - GRADE.

Desfecho	Estudos (Participantes)	Comparação	Resultado	Confiança na evidência
----------	----------------------------	------------	-----------	---------------------------

Sobrevida global (irressecável)	1 (418)	RF vs RF + HP vs QT	26 vs 30 vs 18 meses, p = 0,0017	Muita baixa <sup>1</sup>
Complicações	1 (158)	RF vs HP	2,9% vs 31,1%	Muita baixa <sup>1</sup>

1 – Qualidade da evidência rebaixada devido a limitações metodológicas.

#### 4.5.2. Síntese das evidências científicas

A evidência científica oriunda das revisões sistemáticas identificadas para população geral é discutida no âmbito de cada questão proposta inicialmente (questões 1 – 5). A análise da evidência disponível para pacientes com lesões menores, população-alvo deste dossiê, é discutida na questão 6.

#### QUESTÃO 1. Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia na sobrevida global?

Foram identificadas 14 revisões sistemáticas que reportaram sobrevida global, sendo sete seguidas de metanálises.

Tandan et al. (1997) na avaliação de **criocirurgia** identificaram variação para SG-5 anos de 20% a 40%. <sup>39</sup> Sutherland et al. (2006) em estudo que avaliou **radiofrequência** para metástases hepáticas, identificaram sobrevida foi mais curta no grupo da radiofrequência (44 meses) comparado a ressecção (54 meses); SG-5 anos desde o diagnóstico foi menor também para radiofrequência (40%) do que ressecção (53%). <sup>38</sup> Stang et al. (2009) identificaram significativa melhora de SG depois de **radiofrequência** versus quimioterapia apenas e **radiofrequência combinada à quimioterapia** versus radiofrequência apenas. <sup>36</sup> Wong et al. (2010) identificaram ampla variabilidade para SG-5 anos (14% a 55%) para **radiofrequência**. <sup>35</sup> Pathak et al. (2011) identificaram em 26 estudos que **crioterapia** apresentou média de SG-1, 3 anos, 5 anos de, respectivamente, 84%, 37% e 17%; e **radiofrequência** (36 estudos) apresentou SG-1, 3 e 5 anos de, respectivamente, 85%, 36% e 24%. <sup>32</sup> Cirocchi et al. (2012) identificaram 13 estudos que compararam **radiofrequência** com ressecção hepática: Schiffman et al. 2010 reportaram 50,2 meses para radiofrequência, 112,7 meses para pacientes submetidos a ressecção hepática (p = 0,005); sete estudos reportaram SG-5 anos, que variou de 27% a 89,7% para radiofrequência e

40% a 71% para ressecção cirúrgica, sendo que apenas três estudos identificaram diferença com significância estatística (duas favorecendo cirurgia, uma favorecendo radiofrequência) e quatro identificaram similaridade para os dois grupos. Na mesma revisão, a comparação de radiofrequência combinada à quimioterapia versus quimioterapia, foi identificada SG-30 meses de 61,7% para o grupo combinado e 57,6% para o grupo de quimioterapia.<sup>30</sup>

Apesar de Bala et al. (2013)<sup>29</sup> e Saif et al. (2016)<sup>24</sup> terem conduzido metanálises, não reportam medida de síntese para os desfechos avaliados. Bala et al. (2013) na comparação entre **crioterapia** e cirurgia convencional identificaram sobrevida 50%, 44% e 19% para **crioterapia** e de 51%, 36% e 8% para cirurgia convencional para, respectivamente, SG-3, 5 e 10 anos.<sup>29</sup> Loveman et al. (2014) identificaram mediana de SG de 24 a 32 meses para **radiofrequência** a partir do tratamento e 44 a 52 meses a partir do diagnóstico.<sup>28</sup> Xu et al. (2015) identificaram SG-1 ano de 76% para **radiofrequência**.<sup>27</sup> Saif et al. (2016) avaliaram diferentes modalidades de termoablação (crioterapia, radiofrequência e micro-ondas) e identificaram para SG-1 ano uma taxa de 0,60 a 0,95 para **crioterapia** (6 estudos), 0,65 a 1,00 para **radiofrequência** (12 estudos) e 0,45 a 0,92 para micro-ondas (2 estudos), SG-3 anos a variação foi de 0,22 a 0,57 para **crioterapia** (6 estudos), 0,15 a 0,90 para **radiofrequência** (18 estudos) e 0,03 a 0,73 para micro-ondas (2 estudos), SG-5 anos a variação foi de 0,12 a 0,40 para **crioterapia** (5 estudos), 0,10 a 0,55 para **radiofrequência** (10 estudos).<sup>24</sup>

As metanálises demonstraram superioridade de micro-ondas em relação à radiofrequência apenas para SG-6 anos, e de ressecção em relação à radiofrequência para a maioria das comparações realizadas para SG-3 e 5 anos (Tabela 6).

**Tabela 6. Sumário dos resultados reportados por metanálises para sobrevida global.**

<b>Estudo</b>	<b>n estudos (n pacientes)</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Medida de efeito (IC 95%), I<sup>2</sup></b>
<b>Comparação: Radiofrequência vs micro-onda</b>			
<b>Huo 2015</b>	2 (NR)	SG-1 ano	OR 1,06 (0,42; 2,68), 0%
<b>Huo 2015</b>	2 (NR)	SG-2 anos	OR 0,80 (0,34; 1,87), 0%
<b>Huo 2015</b>	2 (NR)	SG-3 anos	OR 1,31 (0,66; 2,61), 0%

<b>Huo 2015</b>	1 (NR)	SG-4 anos	OR 1,38 (0,58; 3,30)
<b>Huo 2015</b>	1 (NR)	SG-5 anos	OR 1,78 (0,73; 4,33)
<b>Huo 2015</b>	1 (NR)	SG-6 anos	OR 2,63 (1,04; 6,63)
			favorecendo micro-ondas

#### **Comparação: Radiofrequência vs hepatectomia**

<b>Weng 2012</b>	12 (NR)	SG-3 anos	RR 1,377 (1,246; 1,522), 56,6% favorecendo hepatectomia
<b>Han 2016</b>	12 (NR)	SG-3 anos	RR 1,47 (1,22; 1,76), 54% favorecendo hepatectomia
<b>Wu 2011</b>	7 (746)	SG-5 anos	OR 0,41 (0,22; 0,80), 64,2% favorecendo hepatectomia
<b>Weng 2012</b>	12 (NR)	SG-5 anos	RR 1,474 (1,284; 1,692), 21,7% favorecendo hepatectomia
<b>van Amerongen 2017</b>	13 (1983)	SG-5 anos	OR 2,35 (1,49; 3,69), 74%, favorecendo hepatectomia
<b>Han 2016</b>	13 (NR)	SG-5 anos	RR 1,36 (1,16; 1,59), 73,2% favorecendo hepatectomia
<b>Meijerink 2018</b>	10 (NR)	SG	HR 1,78 (1,35; 2,33), 59% Favorecendo hepatectomia

#### **Comparação: Radiofrequência + hepatectomia parcial vs hepatectomia**

<b>Meijerink 2018</b>	7 (NR)	SG	HR 1,24 (0,84; 1,84), 77%
-----------------------	--------	----	---------------------------

\* Desfechos em negrito identificaram diferença com significância estatística, favorecendo radiofrequência.

Meijerink et al. (2018) conduziram revisão sistemática e metanálise com o objetivo de comparar as terapias disponíveis para tratamento de metástase hepática irresssecável (Tabela 7).<sup>21</sup> Apesar dos dados metanalisados concordarem com demais análises, esta revisão sistemática



identificou um ensaio clínico randomizado de fase 2 (EORTC-CLOCC) que comparou quimioterapia associada à **radiofrequência** com quimioterapia sozinha (Tabela 7).

**Tabela 7. Sumário dos resultados reportados pelo estudo EORTC-CLOCC.**

<b>Desfecho</b>	<b>Medida de efeito (IC 95%), I<sup>2</sup></b>
<b>Comparação: Quimioterapia (QT) + radiofrequência (RF) vs QT</b>	
SG-30 meses	61,7% (48,2%; 73,9%) vs 57,6% (44,1%; 70,4%)
SG em 8 anos	35,9% vs 8,9% – HR 0,58 (0,38; 0,88)
	Favorecendo QT + RF

**QUESTÃO 2. Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia na sobrevida livre de doença?**

Sobrevida livre de doença foi reportada por seis revisões sistemáticas, sendo cinco seguidas de metanálises.

Fedorowicz et al. (2008) conduziram a primeira revisão sistemática com o objetivo de comparar hepatectomia com nenhuma intervenção ou outras intervenções cirúrgicas para metástase hepática de câncer colorretal: os autores identificaram apenas um estudo que sugere que **criocirurgia** pode ser efetivo no tratamento de metástases hepáticas, tendo em vista que SLD-10 anos foi identificada para 19% dos pacientes tratados com criocirurgia e 8% no grupo de cirurgia convencional.<sup>37</sup> Cirocchi et al. (2012) avaliaram ablação por **radiofrequência** para metástase hepática de câncer colorretal e identificaram sete estudos que reportaram SLD-5 anos, que variou de 0% a 15% para radiofrequência e 17% a 50% para hepatectomia; um estudo reportou mediana de sobrevida de 42,6 meses para radiofrequência e 55,2 meses para pacientes submetidos a ressecção hepática sem significância estatística; outro estudo identificado reportou SLD-3 anos reportou 7,4% para radiofrequência e 39,8% para ressecção hepática; a pacientes com doença extra-hepática, a radiofrequência proporcionou 9 meses de mediana de SLD e 30 meses para hepatectomia ( $p < 0,0001$ ); enquanto outro estudo identificou ausência de diferença ( $p = 0,98$ ).<sup>30</sup>

As metanálises diretas identificaram superioridade de micro-ondas sobre radiofrequência para SLD-1, 3 e 4 anos; e superioridade de hepatectomia sobre radiofrequência (Tabela 8).

**Tabela 8. Sumário dos resultados reportados por metanálises para sobrevida livre de doença.**

<b>Estudo</b>	<b>n estudos (n pacientes)</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Medida de efeito (IC 95%), I<sup>2</sup></b>
<b>Comparação: Radiofrequência vs micro-onda</b>			
<b>Huo 2015</b>	2 (NR)	SLD-1 ano	OR 0,48 (1,57; 2,01), 60% favorecendo micro-ondas
<b>Huo 2015</b>	1 (NR)	SLD-2 anos	OR 2,71 (0,90; 8,17)
<b>Huo 2015</b>	1 (NR)	SLD-3 anos	OR 4,56 (1,58; 13,14), favorecendo micro-ondas
<b>Huo 2015</b>	1 (NR)	SLD-4 anos	OR 4,56 (1,58; 13,14), favorecendo micro-ondas
<b>Comparação: Radiofrequência vs hepatectomia</b>			
<b>Weng 2012</b>	10 (NR)	SLD-3 anos	RR 1,735 (1,483; 2,029), 65,4% favorecendo hepatectomia
<b>Weng 2012</b>	10 (NR)	SLD-5 anos	RR 2,227 (1,823; 2,720), 71,6% favorecendo hepatectomia
<b>van Amerongen 2017</b>	9 (1463)	SLD-5 anos	OR 2,20 (1,28; 3,79), 62%, favorecendo hepatectomia
<b>Meijering 2018</b>	5 (NR)	SLD	HR 1,49 (1,23; 1,81), 10% Favorecendo hepatectomia
<b>Comparação: Radiofrequência + hepatectomia vs hepatectomia</b>			
<b>Meijering 2018</b>	4 (NR)	SLD	HR 1,14 (0,82; 1,60), 63%

Meijerink et al. (2018) conduziram revisão sistemática e metanálise com o objetivo de comparar as terapias disponíveis para tratamento de metástase hepática irresssecável (Tabela 9).<sup>21</sup> Apesar dos dados metanalisados concordarem com demais análises, esta revisão sistemática identificou um ensaio clínico randomizado de fase 2 (EORTC-CLOCC) que comparou quimioterapia associada à **radiofrequência** com quimioterapia sozinha (Tabela 9).

**Tabela 9. Sumário dos resultados reportados pelo estudo EORTC-CLOCC.**

<b>Desfecho</b>	<b>Medida de efeito (IC 95%), I<sup>2</sup></b>
<b>Comparação: Quimioterapia (QT) + radiofrequência (RF) vs QT</b>	
Mediana SLD	16,8 meses (11,7; 22,1) vs 9,9 meses (9,3; 13,7) – HR 0,63 (0,42; 0,95) Favorecendo QT + RF
SLD	HR 0,57 (0,38; 0,85) Favorecendo QT + RF
SLD em 8 anos	22,3% (12,7; 33,7) vs 2,0% (0,2; 9,0) Favorecendo QT + RF

**QUESTÃO 3. Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia na sobrevida livre de progressão?**

Sobrevida livre de progressão foi reportada por três revisões sistemáticas, sendo duas seguidas por metanálises.

Stang et al. (2009) identificaram mediana de SLP de 6 a 13 meses para radiofrequência.  
<sup>36</sup> Cirocchi et al. avaliaram SLP na comparação de radiofrequência associada com quimioterapia versus quimioterapia e identificaram 16,8 meses para o grupo combinado e 9,9 meses para quimioterapia (p = 0,025).  
<sup>30</sup> Han et al. (2016) na comparação de radiofrequência com hepatectomia (13 estudos, 1983 pacientes) identificaram risco para SLP-3 anos de RR 1,34 (IC 95% 1,20; 1,51), I<sup>2</sup>: 61,9% e SLP-5 anos de RR 1,40 (IC 95% 1,23; 1,58), I<sup>2</sup>: 81,2%; ambas as análises favorecendo hepatectomia.  
<sup>23</sup>

**QUESTÃO 4. Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia na taxa de recidiva?**

Taxa de recidiva foi reportada por 11 revisões sistemáticas, sendo cinco seguidas de metanálises.

Sutherland et al. (2006) identificaram que taxa de recidiva no grupo de **radiofrequência** variou de 4% a 55%.<sup>38</sup> Fedorowicz et al. identificaram recidiva de metástase hepática em 85% dos participantes do grupo de **criocirurgia** e 95% no grupo de cirurgia convencional. Wong et al. (2010) identificaram ampla variabilidade para recidiva local (3,6% a 60%) para **radiofrequência**.<sup>37</sup> Pathak et al. (2011) identificaram em 26 estudos que **crioterapia** apresentou taxa de recidiva de 12 a 39%; **radiofrequência** (36 estudos) apresentou recidiva variando de 10 a 31%.<sup>32</sup> Bala et al. (2013) compararam **crioterapia** e cirurgia convencional e identificaram apenas um estudo (123 pacientes) que não identificou diferença entre as terapias (RR 0,90; IC95% 0,80; 1,01).<sup>29</sup> Cirocchi et al. (2012) identificaram dois tipos de recidiva, marginal e intra-hepática, sendo que a marginal foi maior para **radiofrequência** do que hepatectomia (11/30 vs 8/150, p = 0,001), e incidência similar quando considerada recidiva intra-hepática (38/153 vs 61/376).<sup>30</sup> Xu et al. (2015) conduziram revisão sistemática para avaliar efeito da ablação por **radiofrequência** após quimioembolização transarterial e identificaram 3 estudos que reportam recidiva em 23%.<sup>27</sup>

Metanálises compararam **radiofrequência** com micro-onda (n = 1), hepatectomia (n = 2), com todas as comparações favorecendo micro-onda ou hepatectomia, exceto recidiva extra-hepática que não apresentou diferença entre radiofrequência e hepatectomia (Tabela 10).

**Tabela 10. Sumário dos resultados reportados por metanálises para recidiva.**

<b>Estudo</b>	<b>n estudos (n pacientes)</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Medida de efeito (IC 95%), I<sup>2</sup></b>
<b>Comparação: Radiofrequência vs micro-onda</b>			
<b>Huo 2015</b>	2 (NR)	Recidiva local	OR 0,30 (0,15; 0,58), 0% favorecendo micro-onda
<b>Comparação: Radiofrequência vs hepatectomia</b>			
<b>Wu 2011</b>	6 (802)	Recidiva local	OR 4,89 (1,73; 13,87), 77,3% favorecendo hepatectomia
<b>van Amerongen 2017</b>	9 (1143)	Qualquer recidiva	OR 1,66 (1,15; 2,40), 33% favorecendo hepatectomia
<b>van Amerongen 2017</b>	15 (2027)	Recidiva local	OR 9,56 (6,85; 13,35), 3% favorecendo hepatectomia
<b>van Amerongen 2017</b>	11 (1534)	Recidiva intra-hepática	OR 1,96 (1,34; 2,87), 51% favorecendo hepatectomia
<b>van Amerongen 2017</b>	12 (1025)	Recidiva extra-hepática	OR 1,21 (0,90; 1,63), 29%

**QUESTÃO 5. Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia em complicações perioperatórias?**

Complicações perioperatórias, que consideram eventos adversos que ocorrem nos 30 dias após o procedimento, foram reportadas por 11 revisões sistemáticas, sendo seis seguidas por metanálises.

Sutherland et al. (2006) identificaram que complicações pós-operatórias variaram de 0% a 33% para **radiofrequência**.<sup>38</sup> Fedorowicz et al. (2008) identificaram complicações associadas ao tratamento em 5% dos pacientes que realizaram **criocirurgia** (pneumonia), enquanto no grupo de cirurgia convencional 7% apresentaram abscesso subfrênico, 5% efusão pleural, 3% sangramento pós-operatórios, 3% pneumonia e um paciente apresentou ferida séptica pós-operatória.<sup>37</sup> Wong et al. (2010) identificaram baixa taxa de principais complicações (6% e 9%) para **radiofrequência**.

<sup>35</sup> Pathak et al. (2011) identificaram em 26 estudos que **crioterapia** apresentou taxa de complicações que variou de 7% a 66%; **radiofrequência** (36 estudos) apresentou taxa de complicações que variou de 0 a 33%. <sup>32</sup> Razafindratsira et al. (2011) identificaram abscesso hepático, estenose biliar e trombose vascular associada a ablação por **radiofrequência intraoperatória**. <sup>33</sup> Saif et al. (2016) identificaram taxa de principais complicações que variaram de 0,02 a 0,52 para **crioterapia** (4 estudos), 0 a 0,50 para **radiofrequência** (19 estudos) e 0,2 a 0,43 para micro-ondas (3 estudos); o estudo apesar de realizar metanálise não forneceu síntese da medida de efeito. <sup>24</sup>

Cinco estudos reportaram síntese da medida de efeito, na comparação de **radiofrequência** com hepatectomia (n = 4) e radiofrequência com crioablação (n = 1): cinco comparações apresentaram similaridade entre as terapias e quatro favoreceram radiofrequência (Tabela 11). Wu et al. (2015) conduziram metanálises para principais complicações associadas à **radiofrequência e crioablação** (hemorragia, abscesso hepático, hemopneumotórax, ascite, trombocitopenia, desordem sanguíneo, efusão pleural, estenose do ducto biliar, falência de órgão, dano à pele, insuficiência renal, pneumonia e edema pulmonar): todas os eventos apresentaram frequência similares entre os grupos, exceto trombocitopenia (OR 51,13; IC 95% 2,92; 894,21), 3 estudos) e insuficiência renal (OR 4,19; IC95% 1,34; 13,11), 3 estudos) que foram mais frequentes no grupo submetido à **crioablação**. <sup>26</sup>

Meijerink et al. (2018) conduziram revisão sistemática e metanálise com o objetivo de comparar as terapias disponíveis para tratamento de metástase hepática irresssecável (Tabela 11). <sup>21</sup> Apesar dos dados metanalisados concordarem com demais análises, esta revisão sistemática identificou um ensaio clínico randomizado de fase 2 (EORTC-CLOCC) que comparou quimioterapia associada à **radiofrequência** com quimioterapia sozinha. Para essa comparação não foi identificada diferença significativa para toxicidade induzida pela quimioterapia entre os grupos.

**Tabela 11. Sumário dos resultados reportados por metanálises para complicações perioperatórias.**

<b>Estudo</b>	<b>n estudos (n pacientes)</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Medida de efeito (IC 95%), I<sup>2</sup></b>
<b>Comparação: Radiofrequência vs hepatectomia</b>			
<b>Wu 2011</b>	5 (514)	Morbidade perioperatória	OR 0,32 (0,07; 1,52), 75,6%
<b>Wu 2011</b>	7 (847)	Mortalidade perioperatória	OR 0,58 (0,06; 5,66), 0%
<b>Weng 2012</b>	7 (NR)	Mortalidade perioperatória	RR 1,391 (0,306; 6,326), 0%
<b>Weng 2012</b>	<b>9 (NR)</b>	<b>Morbidade perioperatória</b>	<b>RR 2,495 (1,881; 3,308), 60,7% favorecendo radiofrequência</b>
<b>Huo 2015</b>	1 (NR)	Mortalidade perioperatória	OR 0,47 (0,02; 12,17), 10,64%
<b>Han 2016</b>	<b>9 (NR)</b>	<b>Morbidade perioperatória</b>	<b>RR 0,49 (0,28; 0,87), 81,5% favorecendo radiofrequência</b>
<b>van Amerongen 2017</b>	<b>14 (NR)</b>	<b>Complicações</b>	<b>OR 0,44 (0,26; 0,75), 65% favorecendo radiofrequência</b>
<b>van Amerongen 2017</b>	7 (NR)	Mortalidade perioperatória	OR 0,56 (0,18; 1,75), 0%
<b>Meijerink 2018</b>	10 (1795)	Mortalidade perioperatória (30 dias)	RR 0,64 (0,21; 1,95)
<b>Meijerink 2018</b>	10 (1769)	Complicações	RR 0,47 (0,28; 0,78), 75% Favorecendo radiofrequência
<b>Comparação: Radiofrequência vs crioablação</b>			
<b>Wu 2015</b>	<b>6 (835)</b>	<b>Risco de complicações</b>	<b>OR 2,93 (1,15; 7,46), 67% favorecendo radiofrequência</b>

\* Desfechos em negrito identificaram diferença com significância estatística, favorecendo radiofrequência.

**QUESTÃO 6. Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia em desfechos de segurança e eficácia para pacientes com lesões menores?**

Define-se neste dossiê como lesões menores aqueles de até 3,5 cm, ainda que algumas evidências sugiram maior benefício para lesões de até 3,0 cm. Foi identificada evidência que sugere benefício de radiofrequência a pacientes com lesões menores que 3,5 cm irressecáveis na comparação com quimioterapia. Na comparação com cirurgia, ou seja, a pacientes aptos a cirurgia, foi identificada menor frequência de complicações para radiofrequência (Tabela 12).



**Tabela 12. Sumário dos resultados das coortes para pacientes com lesões menores.**

<b>Autor ano</b>	<b>Alternativas</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Resultado</b>
<b>Abdalla 2004</b> <sup>40</sup>	RF vs HP vs RF + HP	Recidiva geral	- 84% vs 52% vs 64%, p < 0,001 (favorecendo HP)
<b>Mediana 2,5 cm RF</b>	RF vs HP	Recidiva em fígado	- 44% vs 11%, p < 0,001 (favorecendo HP)
	RF vs HP vs RF + HP	Sobrevida 4 anos	- 22% vs 65% vs 36%, p < 0,0001 (favorecendo HP)
	RF vs RF + HP vs QT	Sobrevida global (irressecável)	- 26 vs 30 vs 18* meses, p = 0,0017 (favorecendo RF ou RF + HP)
<b>Berber 2008</b> <sup>41</sup>	RF lap. vs HP	Complicações	- 2,9% vs 31,1% (favorecendo RF)
<b>Média 3,7 cm RF</b>	RF lap. vs HP	Sobrevida atuarial	- 24 (com DEP) vs 34 (sem DEP) vs 57 meses (favorecendo HP)
<b>Gleisner 2008</b> <sup>42</sup>	RF vs HP vs RF + HP	Sobrevida livre de doença	- 12 vs 24 vs 14* meses (favorecendo HP)
<b>Mediana 3 cm RF</b>	RF vs HP vs RF + HP	Sobrevida global	- 34 vs 59 vs 46* meses (favorecendo HP)
<b>Hur 2009</b> <sup>43</sup>	RF vs HP	Sobrevida 5 anos	- 55,4% vs 56,1%, p = 0,451
<b>Média 2,5 cm</b>	RF vs HP	Sobrevida livre de recidiva local	- 85,6% vs 95,7%, p = 0,304
<b>Jasarovic 2014</b> <sup>44</sup>	RF vs HP	Sobrevida global	- 25,1 vs 56,3 meses, p = 0,005 (favorecendo HP)
	RF vs HP	Sobrevida livre de doença	- 22,3 vs 37,6 meses, p = 0,073
<b>Kim 2011</b> <sup>45</sup>	RF vs HP	Sobrevida global	- 50 vs 58* meses, p = 0,962
<b>Mediana 2,1 cm RF</b>	RF vs HP	Sobrevida livre de doença	- 12 vs 14* meses, p = 0,980
<b>Lee 2012</b> <sup>46</sup>	RF vs HP	Complicações	- 1 vs 1, p > 0,05
<b>Mediana 2,0 cm RF</b>	RF vs HP	Recidiva marginal	- 42,9% vs 8%, p = 0,004 (favorecendo HP)
	RF vs HP	Sobrevida livre de doença	- 10 vs 24 meses, p = 0,008 (favorecendo HP)
	RF vs HP	Sobrevida global	- 24 vs 41 meses, p = 0,017 (favorecendo HP)
<b>Oshowo 2003</b> <sup>47</sup>	RF vs HP	Sobrevida global	- 37 vs 41 meses, p > 0,05
<b>Média 3 cm RF</b>	RF vs HP	Sobrevida 3 anos	- 52,6% vs 55,4%, p > 0,05
<b>Reuter 2009</b> <sup>48</sup>	RF vs HP	Tempo para recidiva	- 12,2 vs 31,1 meses, p < 0,001 (favorecendo HP)
<b>Média 3,2 cm RF</b>	RF vs HP	Taxa de recidiva	- 17% vs 2%, p < 0,001 (favorecendo HP)
<b>White 2007</b> <sup>49</sup>	RF perc. vs HP	Sobrevida livre de progressão em 2 anos	- 41% vs 88%, p < 0,05 (favorecendo HP)
<b>Média 2,4 cm RF</b>	RF perc. vs HP	Sobrevida global	- 31 vs 80 meses, p < 0,05 (favorecendo HP)

RF: radiofrequência, HP: hepatectomia parcial, QT: quimioterapia, \* estimado a partir de visualização gráfica; DEP: doença extra-hepática.

### **3.1. Interpretação e Recomendações**

Diante das respostas supracitadas, observa-se que há estudos mostrando aplicações de radiofrequência e crioablação em metástases hepáticas, independente do status do paciente (operável ou inoperável) e tamanho de lesões. Entretanto, a maioria das evidências identificadas corresponde a estudos observacionais com limitações metodológicas relativas à seleção dos pacientes dos grupos comparados. Assim, ao passo que pacientes que receberam indicação de termoablação apresentavam contraindicações a cirurgias e por isso, na maioria dos casos, status e performance limitados, o grupo de comparação (cirurgia) apresentava pacientes com melhor status e performance. É possível que essas diferenças tenham enviesado consideravelmente a análise de desfechos de eficácia, desfavorecendo termoablação na maioria dos estudos.

Dessa forma, buscaram-se estudos primários realizados em pacientes inoperáveis ou com lesões menores que 3,5 cm. Nessa análise, foi identificado apenas um estudo dedicado a pacientes inoperáveis que comparou radiofrequência com quimioterapia, identificando maior sobrevida para radiofrequência; na comparação com cirurgia, foi identificada menor taxa de complicação.

## 5 DOMÍNIO OPERACIONAL

---

**Esse domínio consiste em analisar as variáveis externas e internas que podem influenciar a performance durante uso dos sistemas de ablação. Para contemplar as diversas variáveis de análise, esse domínio foi subdividido em diversos itens, de modo a facilitar a compreensão.**

### 5.1. Fatores Humanos e Ergonomia

Como já foi abordado no domínio técnico deste dossiê, é recomendado que os sistemas de ablação sejam instalados em carrinhos próprios ou superfícies planas e lisas, de maneira que garanta estabilização do gerador central e das conexões de entrada e saída (gases, sistema de resfriamento) durante os procedimentos, minimizando riscos de desconexão e ausência de suprimento de energia/fluidos.

Não há informação expressa relacionada às categorias profissionais elegíveis para uso correto destes dispositivos, porém deve-se assumir que apenas Médicos cirurgiões das especialidades indicadas, especialistas em radiologia intervencionista e/ou cirurgia endovascular é que estão aptos para operar estes sistemas.

#### 5.1.1. Segurança no trabalho

Não há relato nos manuais quanto à necessidade de equipamento de proteção individual específicos para uso destes sistemas. No entanto, por se tratar de procedimentos comumente realizado em centro cirúrgico, deve-se considerar os mesmos equipamentos de proteção individual necessários para este tipo de prática ou conforme protocolos assistenciais de cada instituição.

#### 5.1.2. Usabilidade

Estes sistemas apresentam interface de fácil operação, baseados em comandos visuais e intuitivos, com uma sequência de simples execução e rápida visualização, de forma a demandar apenas que o profissional intervencionista e a equipe assistente tenham

boas interatividades com o sistema, sem que o mesmo represente uma barreira para o bom andamento da intervenção.

## **5.2. Treinamento**

Conforme citado no item 5.1, os profissionais com qualificação profissional adequada para aplicação das técnicas serão submetidos a treinamentos específicos, fornecidos pelos fabricantes, para uso dos sistemas.

### **5.2.1. Curva de Aprendizagem**

Os materiais fornecidos pelos fabricantes não apresentam uma relação explícita sobre a influência da curva de aprendizagem dos operadores no desempenho dos equipamentos de ablação para fornecer melhores resultados clínicos.

## **5.3. Infraestrutura: instalações e espaço físico**

Os pisos devem ser de madeira, concreto ou azulejo de cerâmica. Se os pisos forem revestidos com material sintético, a umidade relativa deve ser de pelo menos 30%.

A qualidade de alimentação da rede elétrica deve ser a de um ambiente comercial ou hospitalar típico. Se o usuário precisar de operação contínua durante as interrupções da rede elétrica, recomenda-se que o gerador seja alimentado por uma fonte de alimentação ininterrupta ou bateria.

Os campos magnéticos de frequência de potência devem situar-se em níveis característicos da localização típica em ambiente comercial ou hospitalar típico.

Equipamentos portáteis e móveis de comunicação por RF não devem ser utilizados mais próximos, de qualquer parte do gerador, do que a distância de separação recomendada calculada a partir da equação aplicável à frequência do transmissor.

Não usar o gerador do sistema de ablação de RF em ambientes potencialmente inflamáveis ou explosivos.

Os componentes de uso único devem ser descartados como resíduos infecciosos. As agulhas e seringas intactas devem ser colocadas em um recipiente designado, à prova de vazamentos, resistente a perfurações, com um símbolo de risco biológico.

Todos os componentes e dispositivos elétricos e eletrônicos devem ser descartados de acordo com as leis e regulamentações locais.

#### **5.4. Acessórios, Insumos e Armazenamento**

É premissa básica para garantir funcionamento adequado que os sistemas de ablação sejam utilizados em conjunto com acessórios de cada fabricante, compatíveis com os respectivos modelos. Demais insumos essenciais para o funcionamento, como água estéril ou gases, não apresentam esta relação de dependência.

O gerador pode ser armazenado em temperatura de -30 °C a 70 °C (-22 °F a 158 °F) e umidade relativa de 10% a 90% (sem condensação). Se o sistema for armazenado em uma temperatura fora da sua faixa de normal, de 10 °C a 40 °C (50 °F a 104 °F), deve ficar na temperatura ambiente por duas horas antes do uso.

#### **5.5. Manutenção de Equipamento Médico Assistencial**

Se recomenda ao menos uma manutenção preventiva ao ano, bem como é indicado direcionar o envio de peças a uma assistência técnica em caso de falhas. Os custos com envio, mão de obra, atualização de software, calibração ou reposição de peça podem variar de acordo com o fabricante.

Os componentes reutilizáveis do sistema podem ser limpos com soluções de limpeza neutras, tais como álcool isopropílico a 70%. Deve-se tomar cuidado para manter os conectores sem umidade. Componentes reutilizáveis e acessórios devem ser armazenados em uma atmosfera limpa, seca e não corrosiva.

#### **5.6. Fatores de Risco Relacionados ao Uso do Equipamento médico-assistencial**

O tipo de operação recomendado é o uso contínuo, com intervalos intermitentes. Não há informações sobre o tempo de vida útil destes sistemas.

Quanto a fatores de risco, o tempo de exposição está intimamente relacionados aos tempos de procedimentos e frequência de utilização, não sendo possível determinar um tempo seguro de exposição. Dentre os fatores de risco inerentes ao uso dos sistemas de ablação, podem ocorrer:

- Energia: tensão de rede, temperatura alta/baixa, vibração e energia ultrassônica;

- Agentes químicos e biológicos: bactérias, vírus, infecção cruzada, reinfecção, exposição das vias respiratórias a resíduos ou gases;

- Por problemas de informação: instruções de uso incorretas, descrição inadequada das características de desempenho, especificação inadequada de utilização, especificações inadequadas dos acessórios a serem utilizados com o dispositivo;

## **5.7. Sustentabilidade**

Como citado no item 5.3, os componentes de uso único devem ser descartados como resíduos infecciosos. As agulhas e seringas intactas devem ser colocadas em um recipiente designado, à prova de vazamentos, resistente a perfurações, com um símbolo de risco biológico.

Todos os componentes e dispositivos elétricos e eletrônicos devem ser descartados de acordo com as leis e regulamentações locais.

## 6 DOMÍNIO ECONÔMICO

**O uso da termoablação apresenta efetividade similar com relação ao tratamento cirúrgico e uma economia aproximada de R\$ 508.989.096 ao ser implementada de forma gradual ao longo de 5 anos.**

Consiste em um estudo econômico completo, realizado a partir de dados oriundos de literatura científica e de revisão sistemática realizada neste dossiê, para avaliar o custo-efetividade da termoablação *versus* procedimento cirúrgico para o tratamento de metástase hepática. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o checklist CHEERS *Task Force Report* <sup>59</sup> (Quadro 4).

**Quadro 5. Características do modelo de análise de custo-efetividade.**

<b>Título</b>	Modelo de custo-efetividade de termoablação para tratamento de metástase hepática
<b>Contexto e objetivos</b>	As metáteses hepáticas podem estar presentes em até 35% de todos os cânceres em algum momento da doença. Nesse sentido o tratamento cirúrgico é o tratamento mais frequentemente utilizado, no entanto a termoablação surge como uma alternativa de boa efetividade e baixo custo.
<b>População-alvo</b>	Pacientes com metástase hepática
<b>Localização</b>	Brasil - Centros especializados no tratamento de câncer
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema de Saúde Suplementar
<b>Comparadores</b>	termoablação <i>versus</i> Procedimento Cirúrgico
<b>Horizonte temporal</b>	Lifetime
<b>Taxa de desconto</b>	5% por ano para desfechos e custos
<b>Medidas de efetividade</b>	Sobrevida global; Sobrevida livre de progressão
<b>Estimativa de custos</b>	Custo diretos: Procedimento inicial, acompanhamento clínico e cuidados paliativos.

<b>Moeda</b>	Real (R\$)
<b>Modelo escolhido</b>	Markov (estável, progressão e morte)
<b>Análise de sensibilidade</b>	Monte Carlo
<b>Premissas</b>	Assume-se que as probabilidades de termoablação são iguais àsquelas da cirurgia

**Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade.**

#### **4.5.3. População**

A população deste modelo econômico será baseada na revisão sistemática deste dossiê, ou seja, composta por adultos com pacientes com metástase hepática, que não foram submetidos a nenhum tratamento intervencionista prévio e que são elegíveis para termoablação ou procedimento cirúrgico.

#### **4.5.4. Intervenção e comparadores**

Os tratamentos avaliados serão o uso do termoablação e procedimento cirúrgico para metástase hepática. A descrição detalhada destes tratamentos consta na descrição clínica e domínio clínico deste dossiê.

#### **4.5.5. Desfechos - medidas de efetividade**

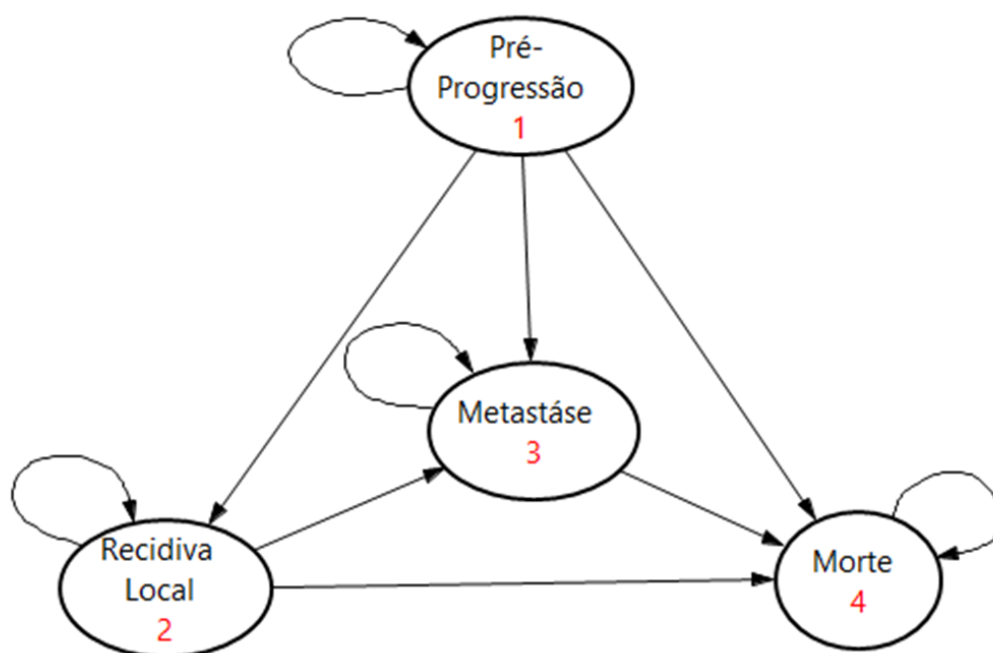
Serão escolhidos como desfechos intermediário a sobrevida livre de progressão e como desfecho final a sobrevida global. A escolha destes desfechos – intermediário e final – se justifica devido a possibilidade de progressão da doença após a realização do procedimento intervencionista, no caso deste dossiê a termoablação ou cirurgia.

#### **4.5.6. Modelo escolhido**

O modelo de markov foi adotado para a análise dos dados. A escolha deste modelo se justifica devido ao cenário clínico do estudo, a progressão do tumor ocorre ao longo do tempo. Ademais, o modelo de markov tem sido amplamente utilizado em análises na área da oncologia.



O modelo final da árvore de decisão está apresentado na Figura 4.



**Figura 4 Modelo conceitual.**

#### **4.5.7. Horizonte temporal**

O horizonte temporal a ser avaliado no cenário 1 foi considerado lifetime médio da população Brasileira, ou seja, 75 anos, e a idade média inicial da população do estudo foi de 50 anos. Logo, serão avaliados os 25 anos posteriores a realização dos procedimentos.

O horizonte temporal a ser avaliado no cenário 2 foi de 5 anos, que será utilizado para a realização do estudo de impacto orçamentário.

#### **4.5.8. Efeitos**

Será utilizada como probabilidade de transição a progressão do tumor para os grupos submetidos a termoablação e tratamento cirúrgico. Assim como mortalidade pré-progressão e após a progressão do tumor.

**Tabela 13. Valores de transição**

<b>Evento</b>	<b>Probabilidade (min – Max)</b>	<b>Fonte</b>
Recidiva local – Grupo Termoablação	0.145 (0.101 – 0.188)	Meikerink, 2018
Recidiva local – Grupo Cirurgia	0.074 (0.051 - 0.096)	Meikerink, 2018
Metástase – Grupo termoablação	0.49 (0.245 – 0.735)	White 2007 <sup>49</sup>
Metástase – Grupo cirurgia	0.06 (0.03 – 0.09)	White 2007 <sup>49</sup>
Metástase após recidiva local – Grupo Termoablação	0.236 (0.165 – 0.306)	Meikerink, 2018
Metástase após recidiva local – Grupo Cirurgia	0.296 (0.207 - 0.384)	Meikerink, 2018
Morte Pré-Progressão – Grupo termoablação	0.05 (0.035 - 0.075)	Majundar 2017 <sup>60</sup>
Morte Pré-Progressão – Grupo cirurgia	0.02 (0.01 – 0.04)	Majundar 2017 <sup>60</sup>
Morte Progressão	0.034 (0.01 – 0.05)	Ryerson 2016 <sup>61</sup>

\*Dado ajustado para probabilidade de transição anual.

#### **4.5.9. Perspectiva**

Sistema de Saúde Suplementar (Operadoras de Saúde)

##### **▪ Custos**

Nesta avaliação econômica foram utilizados somente custos diretos, os foram relacionados ao procedimento inicial, acompanhamento pós-intervenção, eventos adversos, monitoramento pré-progressão e cuidado paliativo. Estes que foram acessados em um estudo realizado no Reino Unido e todos os valores foram atualizados o Brasil e apresentados na forma de Real. Para este ajuste de custos e preço ano foi utilizada uma ferramenta gratuita baseada na web desenvolvida por Campbell e *Cochrane Economics Methods Group* (CCEMG) e o *Evidence for Policy and Practice Information and Co-ordinating Centre* (EPPI-Center).<sup>59</sup>

**Tabela 14. Custos**

<b>Componente</b>	<b>Custo (R\$)</b>		<b>Fonte</b>
	<b>Termoablação</b>	<b>Cirurgia</b>	
Procedimento inicial / recidiva	12.316,91*	26059,90	Loveman 2014 <sup>28</sup>
Acompanhamento pós procedimento	706,09	706,09	Loveman 2014 <sup>28</sup>
Eventos adversos	148,96	747,80	Loveman 2014 <sup>28</sup>
monitoramento pré-progressão	4147,18	9867,43	Loveman 2014 <sup>28</sup>

Cuidado paliativo	2.9736,36	1.7014,76	Loveman 2014 <sup>28</sup>
-------------------	-----------	-----------	----------------------------

\*Probe ablação (R\$ 10.000,00)

#### 4.5.10. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística Monte Carlo foi utilizada para avaliar a incerteza no modelo e a robustez de nossos resultados. Nós executamos nosso modelo 100.000 vezes para estimar os custos médios e eficácia, e ajustamos as distribuições através de um método informal para produzir distribuições iguais para uma análise Bayesiana formal com antecedentes não informativos.<sup>59</sup>

Para a análise todas as variáveis foram consideradas com distribuição triangular. As variáveis econômicas foram ajustadas com percentual de 30% para os limites inferiores e superiores de custo.

#### 4.5.11. Suposições do modelo

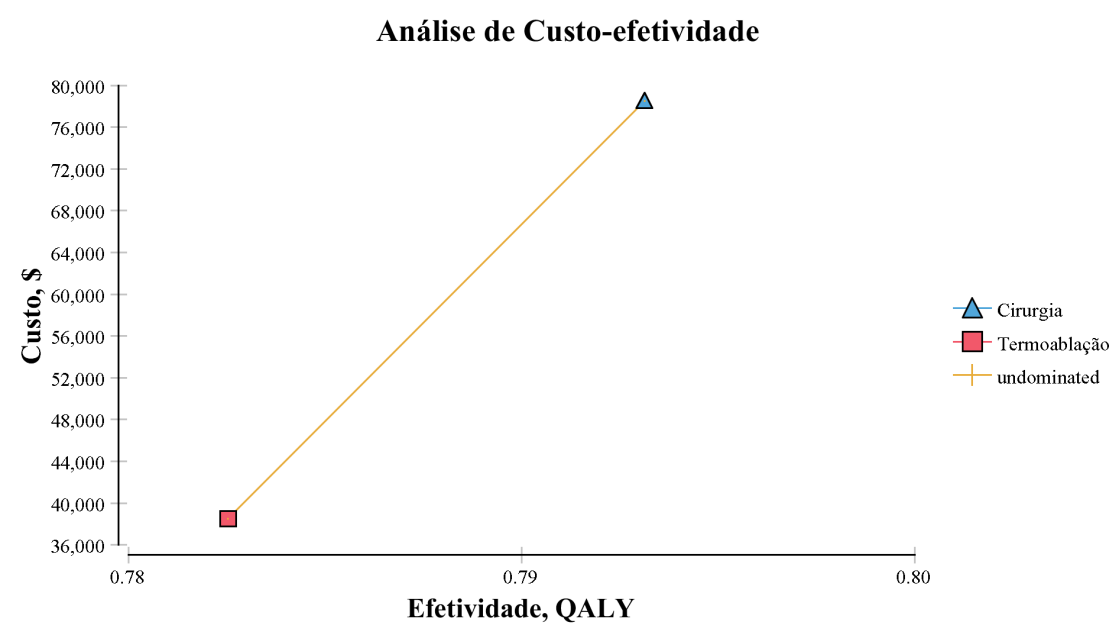
- i. Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes.
- ii. Os pacientes não foram submetidos a procedimentos invasivos anteriormente.
- iii. Os pacientes que forem submetidos a termoablação ou cirurgia não irão realizar outro procedimento posteriormente.
- iv. As probabilidades de ablação são iguais àquelas da cirurgia.

### 4.6. Análise de custo-efetividade – Resultados Cenário 1

#### 4.6.1. Resultados determinísticos do caso-base – Cenário 1

A análise determinística para o tratamento de metástases hepáticas, em 25 anos após o procedimento inicial, demonstrou que o tratamento cirúrgico apresenta melhor efetividade e maior custo, o qual não apresentou dominância sobre a termoablação. O procedimento cirúrgico demonstrou um custo adicional de R\$ 39.976,00, efetividade 1% superior. Ambos os tratamentos apresentam uma razão custo-efetividade superior ao

limiar de disposição a pagar. O tratamento cirúrgico apresenta uma razão custo-efetividade incremental de R\$ 3.774.589,00 em comparação com a termoablação.



**Figura 5. Desfecho 1 ao longo do tempo.**

Tabela 15. Resultados da análise de custo-efetividade (caso-base).

Tratamento	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade Incremental (R\$)	NMB	Custo-efetividade (R\$)	Conclusão
Termoablação	38.517		0,78			- 34.604	49.220	Não dominado
Cirurgia	78.493	39.976	0,79	0,01	3.774.589	- 98.967	98.967	Não dominado

NMB – benefício financeiro (considerando o limiar de disposição a pagar de R\$ 5.000,00)

#### 4.6.2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada – Cenário 1

A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 100.000 alterações das variáveis e considerando todos os limiares de disposição a pagar o tratamento realizado pela termoablação deve ser considerado como primeira alternativa frente ao tratamento cirúrgico para metástases hepáticas.

Em todas as iterações o RFA foi o tratamento mais custo-efetivo, conforme demonstra a Figura 6, e a dispersão das iterações entre custo e efetividade está demonstrado na Figura 7.

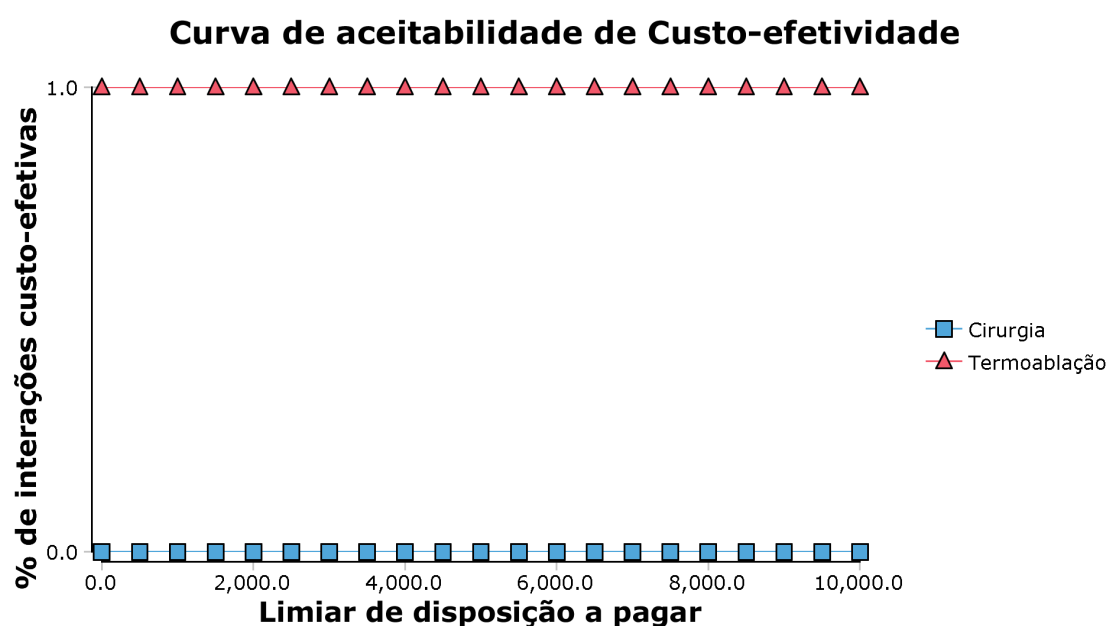
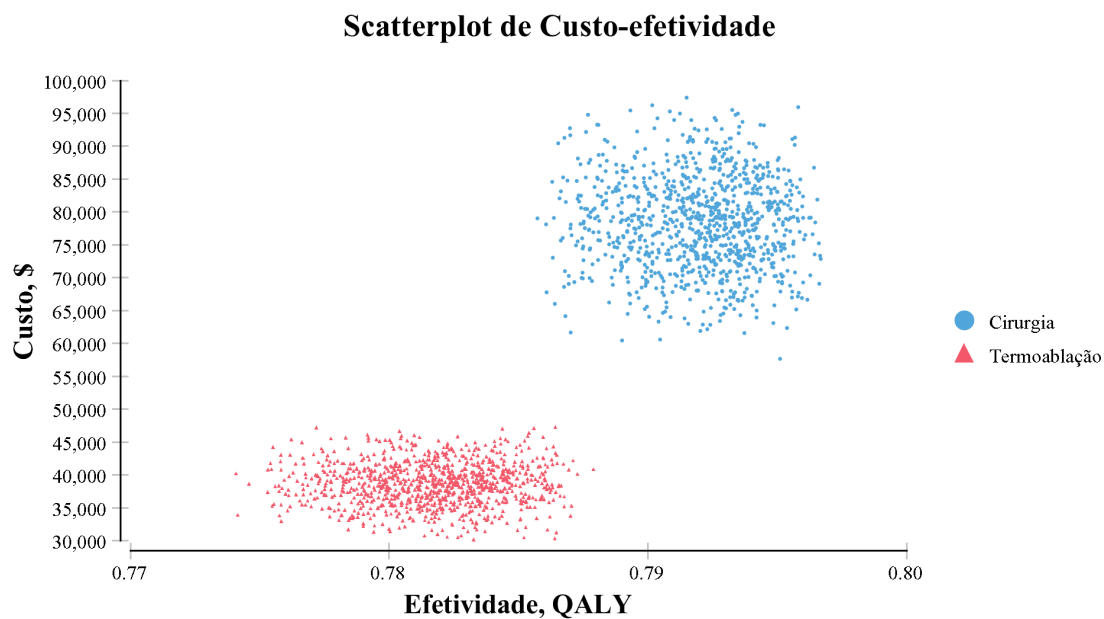


Figura 6. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) para desfecho 1.

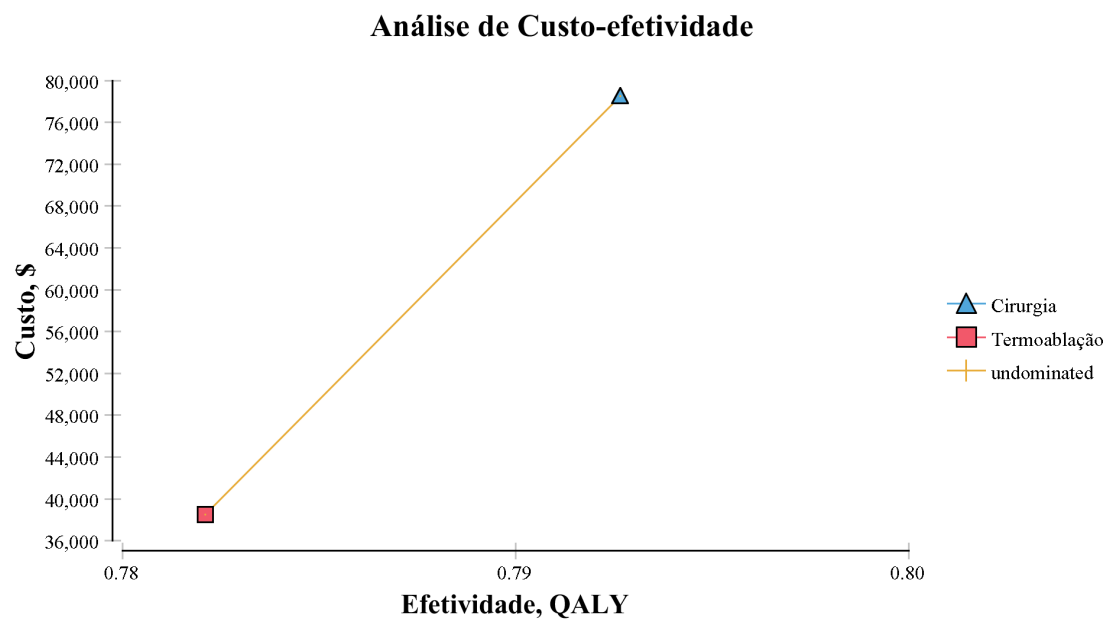


**Figura 7. Gráfico de dispersão para desfecho 1.**

#### **4.7. Análise de custo-efetividade – Resultado Cenário 2**

##### **4.7.1. Resultados determinísticos do caso-base – Cenário 2**

A análise determinística para o tratamento de metástases hepáticas, em 5 anos após o procedimento inicial, demonstrou que o tratamento cirúrgico apresenta melhor efetividade e maior custo, o qual não apresentou dominância sobre a termoablação. O procedimento cirúrgico demonstrou um custo adicional de R\$ 39.996, efetividade 1% superior. Ambos os tratamentos apresentam uma razão custo-efetividade superior ao limiar de disposição a pagar. O tratamento cirúrgico apresenta uma razão custo-efetividade incremental de R\$ 3.790.927 em comparação com a termoablação.



**Figura 8. Desfecho 1 ao longo do tempo.**



**Tabela 16. Resultados da análise de custo-efetividade (caso-base).**

<b>Tratamento</b>	<b>Custo</b>	<b>Custo incremental</b>	<b>Efetividade</b>	<b>Efetividade Incremental</b>	<b>Custo-efetividade Incremental</b>	<b>NMB</b>	<b>Custo-efetividade</b>	<b>Conclusão</b>
<b>Termoablação</b>	38.504		0,78			- 34.594	49.231	Não dominado
<b>Cirurgia</b>	78.500	39.996	0,79	0,01	3.790.927	- 74.536	99.034	Não dominado

NMB – benefício financeiro (considerando o limiar de disposição a pagar de R\$ 5.000,00)

#### 4.7.2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada – Cenário 2

A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 100.000 alterações das variáveis e considerando todos os limiares de disposição a pagar o tratamento realizado pela termoablação deve ser considerado como primeira alternativa frente ao tratamento cirúrgico para metástases hepáticas.

Em todas as iterações o RFA foi o tratamento mais custo-efetivo, conforme demonstra a Figura 9, e a dispersão das iterações entre custo e efetividade está demonstrado na Figura 10.

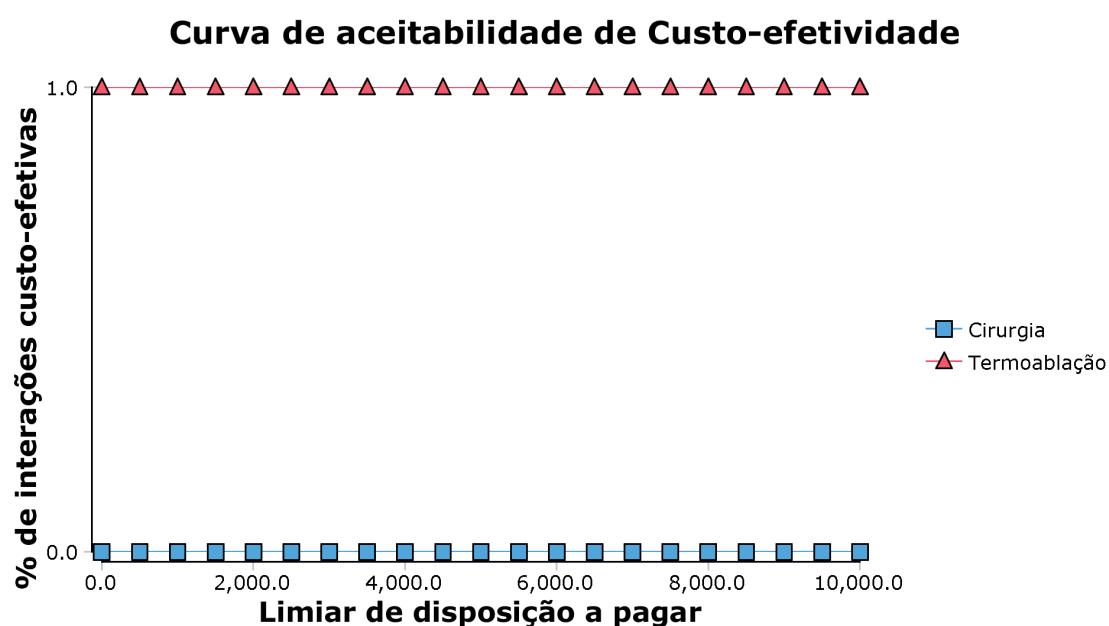
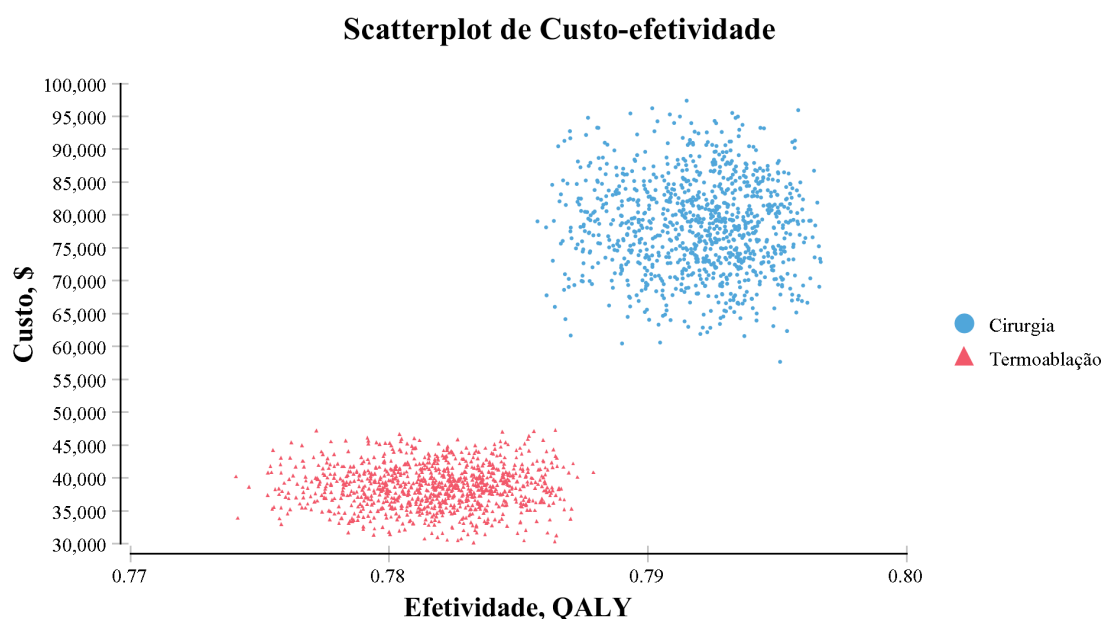


Figura 9. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) para desfecho 1.



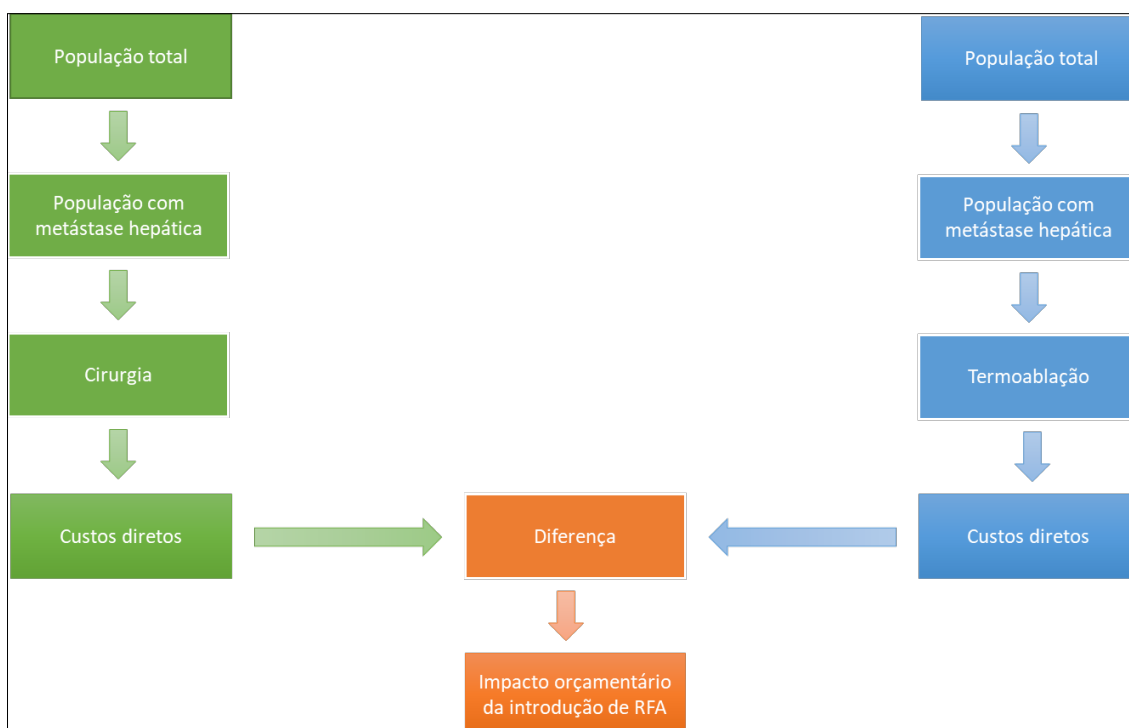
**Figura 10. Gráfico de dispersão para desfecho 1.**

#### **4.8. Conclusões sobre análise de custo-efetividade**

Foi verificado que a termoablação deve ser a primeira opção de tratamento para pessoas com metástases de fígado, visto que apresenta inferioridade de 1% e um custo inferior, ao passo que a relação custo-efetividade desta opção terapêutica é menos da metade do valor quando comparado ao tratamento cirúrgico.

#### **4.9. Análise de impacto orçamentário - Desenho**

A análise de impacto orçamentário foi realizada com base na incorporação da termoablação para pacientes com metástases hepáticas pelo Sistema de Saúde Suplementar. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR.<sup>(93)</sup> Além disso, a estrutura do modelo é representada esquematicamente na Figura 11.



**Figura 11. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário.**

#### 4.9.1. População

A população foi estimada com base em dados secundários, conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) pelo endereço eletrônico <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>. Partindo do pressuposto que pacientes que morrem de alguma forma de câncer podem apresentar metástase para o fígado em até 35% das vezes durante o curso da doença.<sup>59</sup> Foram acessados os dados referentes ao período de 2011 a 2015 e após foi realizada uma regressão linear (Ordinary least squares) para a determinação da população para os anos de 2019 a 2023. A população final compreendeu 25% (população com acesso ao SSS) do total da população metástases hepáticas.

**Tabela 17. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.**

População	2019	2020	2021	2022	2023
Brasil	210.659.013	212.077.375	209.186.803	213.495.737	214.914.099
Câncer	458.521	469.108	478.986	488.257	497.000
Metástase Hepática	160.482	164.187	167.645	170.889	173.950

Metástase Hepática SSS -	40.120	41.046	41.911	42.722	43.487
Metástase Hepática SSS - Elegível cirurgia	16.048	16.418	16.764	17.089	17.395

#### 4.9.2. Dinâmica de mercado – Market share

O market share entre termoablação e cirurgia foi estimado a partir da expectativa de difusão da tecnologia. Por serem parâmetros com elevado impacto no resultado e por possuírem muita incerteza, esses parâmetros são explorados em análise de cenário. As proporções utilizadas no caso base são apresentadas a seguir:

Tabela 18. Dinâmica de mercado proposta.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Difusão conservadora</b>					
<b>Cenário Atual</b>					
Termoablação	0%	0%	0%	0%	0%
Cirurgia	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário Proposto</b>					
Termoablação	5%	10%	15%	20%	25%
Cirurgia	95%	90%	85%	80%	75%
<b>Difusão otimista</b>					
<b>Cenário Atual</b>					
Termoablação	0%	0%	0%	0%	0%
Cirurgia	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário Proposto</b>					
Termoablação	10%	20%	30%	40%	50%
Cirurgia	90%	80%	70%	60%	50%

Tabela 19. Estimativa da população usuária considerando os cenários.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Difusão conservadora</b>					
<b>Cenário Atual</b>					
Termoablação	0	0	0	0	0
Cirurgia	16.048	16.418	16.764	17.089	17.395
<b>Cenário Proposto</b>					
Termoablação	802	1642	2515	3418	4349
Cirurgia	15.246	14.776	14.249	13.671	13.046
<b>Difusão otimista</b>					
<b>Cenário Atual</b>					
Termoablação	0	0	0	0	0
Cirurgia	16.048	16.418	16.764	17.089	17.395
<b>Cenário Proposto</b>					
Termoablação	1.605	3.284	5.029	6.836	8.698

<b>Cirurgia</b>	14.443	13134	11.735	10.253	8.698
-----------------	--------	-------	--------	--------	-------

---

#### **4.9.3. Horizonte temporal**

O horizonte temporal do case base foi de 5 anos. O modelo pode ser ajustado para realizar a análise com horizonte temporal em diferentes períodos.

#### **4.9.4. Perspectiva**

A perspectiva dessa análise de impacto orçamentário foi do Sistema de Saúde Suplementar.

##### **▪ Custos**

Os custos considerados na análise de impacto orçamentário foram os mesmos da análise de custo-efetividade.

#### **4.9.5. Análise de sensibilidade**

A análise de sensibilidade foi a mesma do modelo de custo-efetividade.

#### **4.9.6. Suposições do modelo**

As suposições foram as mesmas da análise de custo-efetividade.

### **4.10. Análise de impacto orçamentário - Resultados**

#### **4.10.1. Resultados determinísticos do caso-base**

A análise determinística para o período escolhido demonstrou que após a inclusão da termoablação no cenário proposto foi verificada uma economia de R\$ 508.989.096 em 5 anos de implementação conforme a difusão conservadora, e R\$ 1.107.889.692 pela difusão otimista.

**Tabela 20. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base).**

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Difusão conservadora</b>					
<b>Custos de aquisição + oportunidade</b>					
<b>Cenário atual</b>	1.259.768.000	1.288.813.000	1.315.974.000	1.341.486.500	1.365.507.500
<b>Cenário proposto</b>	1.227.691.208	1.223.139.568	1.215.384.060	1.204.780.172	1.191.564.896
<b>Impacto orçamentário</b>	-32.076.792	-65.673.432	-100.589.940	-136.706.328	-173.942.604
<b>Difusão otimista</b>					
<b>Custos de aquisição + oportunidade</b>					
<b>Cenário atual</b>	1.259.768.000	1.288.813.000	1.315.974.000	1.341.486.500	1.365.507.500
<b>Cenário proposto</b>	1.195.574.420	1.157.466.136	1.114.834.116	1.068.073.844	1.017.700.792
<b>Impacto orçamentário</b>	-64.193.580	-131.346.864	-201.139.884	-273.412.656	-347.806.708

#### 4.10.2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada

A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 100.000 alterações das variáveis e considerando todos os limiares de disposição a pagar o tratamento realizado pela termoablação deve ser considerado como primeira alternativa frente ao tratamento cirúrgico para metástases hepáticas, assim como se demonstrou a redução de R\$ 509.358.150 em 5 anos, conforme demonstra a tabela 21.

**Tabela 21. Resultados da análise de impacto orçamentário (análise de sensibilidade).**

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Custos de aquisição + oportunidade (valor médio)</b>					
<b>Cenário atual</b>	1.260.233.392	1.289.289.122	1.316.460.156	1.341.982.081	1.366.011.955
<b>Cenário proposto</b>	1.228.133.342	1.223.568.072	1.215.797.281	1.205.176.631	1.191.943.230
<b>Impacto orçamentário</b>	-32.100.050	-65.721.050	-100.662.875	-136.805.450	-174.068.725
<b>Custos de aquisição + oportunidade (valor mínimo)</b>					
<b>Cenário atual</b>	904.481.328	925.334.898	944.835.804	963.153.129	980.399.595
<b>Cenário proposto</b>	880.902.528	877.060.098	870.894.804	862.663.929	852.538.995
<b>Impacto orçamentário</b>	-23.578.800	-48.274.800	-73.941.000	-100.489.200	-127.860.600
<b>Custos de aquisição + oportunidade (valor máximo)</b>					
<b>Cenário atual</b>	1.613.369.632	1.650.567.212	1.685.351.976	1.718.025.526	1.748.788.930
<b>Cenário proposto</b>	1.572.466.028	1.566.821.928	1.557.081.946	1.543.700.690	1.526.981.232
<b>Impacto orçamentário</b>	-40.903.604	-83.745.284	-128.270.030	-174.324.836	-221.807.698

A tabela 21 demonstra a avaliação do impacto orçamentário com o valor de menor e maior custo, em ambos os cenários o cenário proposto representa uma economia mínima de R\$ 374.144.400 e máxima de R\$ 649.051.452 ao longo dos 5 anos.

#### **4.11. Conclusões sobre análise de impacto orçamentário**

Foi verificado que no cenário proposto, com a implementação da termoablação de forma progressiva para o tratamento de metástases hepáticas, os resultados apontam uma economia estimada em aproximadamente R\$ 508.989.096, quando comparada ao cenário atual.



## 7 DOMÍNIO INOVAÇÃO

---

**Atualmente não há significativa produção de dispositivos de ablação nacionais. No entanto, diversas linhas de pesquisa apontam para o potencial de desenvolvimento tecnológico nesta área.**

A maior parte dos sistemas de ablação e acessórios que é utilizada para a finalidade clínica deste dossiê é proveniente de fabricantes estrangeiros, não sendo encontrados registros de produtos fabricados no Brasil. Há registro na Anvisa de sistema de ablação e eletrodos de fabricante nacional, cujas indicações clínicas não contemplam os objetivos aqui pretendidos.<sup>62,63</sup>

Mesmo não havendo dados robustos sobre volume produzido e capacidade industrial instalada, é possível notar movimentos em direção ao desenvolvimento das técnicas de ablação, disseminação de uso e aperfeiçoamento dos sistemas e acessórios.

Uma das iniciativas é o projeto Sofia, que consiste em produzir um equipamento de ablação para tratar pacientes com câncer hepático, desenvolvido pela Laboratório de Engenharia Biomédica da Universidade de Brasília, inclusive sendo premiado na 16ª edição do Prêmio de Incentivo em Ciência, Tecnologia e Inovação para o SUS, em 2017.<sup>64,65</sup> Além da primeira colocação, uma quantia de R\$ 50 mil foi conquistada pelo reconhecimento da iniciativa e sua importância. Um dos desdobramentos deste projeto, por exemplo, é uma dissertação de mestrado da mesma universidade, que buscou desenvolver um tipo de eletrodo para o Sofia.<sup>66</sup>

Ainda em nível de pesquisa, são encontradas muitas linhas voltadas para as técnicas ablativas em cardiologia. Além desta área, há outros dois exemplos vindos da Universidade de São Paulo (USP): uma tese de doutorado sobre uso da ablação por RFA do parênquima renal e uma linha de pesquisa sobre tratamento de nódulos tireoidianos benignos com ablação percutânea.<sup>67,68</sup>

## 8 RECOMENDAÇÕES E LIMITAÇÕES DA ANÁLISE

---

**O uso da Termoablação como tratamento para pacientes com metástase hepática resulta em benefícios equivalentes quando comparado à cirurgia convencional e diminuição nos custos tanto para pacientes.**

Diante das evidências científicas disponíveis, é possível afirmar que a termoablação resulta em um valor similar de QALY quando comparado à cirurgia convencional, mas apresenta um custo reduzido, sendo uma alternativa custo-efetiva.

A avaliação econômica demonstrou que a cirurgia apresenta uma RCEI de cerca R\$ 3.790.927/QALY em comparação com a termoablação. Desta forma, a termoablação é uma alternativa custo-efetiva para pacientes com metástase hepática.

Por fim, a análise de impacto orçamentário demonstrou potencial para reduzir gastos nos cinco anos de análise.

Recomenda-se a incorporação da tecnologia de Termoablação para pacientes como alternativa para pacientes com metástase hepática.

## REFERÊNCIAS

---

1. Venkatesh SK, Chandan V, Roberts LR. Liver Masses: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Perspective. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Sep;12(9):1414–29.
2. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases--incidence, diagnosis and outcome. J R Soc Med. 1991 Dec;84(12):714–6.
3. SEER Cancer Statistics Review 1975-2002 - Previous Version - SEER Cancer Statistics.
4. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Auto Suture. 2018.
5. ANVISA. Registro ANVISA nº 10349000494 - SISTEMA DE ABLAÇÃO POR RF COOL TIP SÉRIE E - VÁLIDO. 2018.
6. ANVISA. Registro ANVISA nº 80410900047 - SISTEMA DE ABLAÇÃO POR RÁDIOFREQUÊNCIA - VÁLIDO. 2018.
7. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Surgical Line. 2018.
8. ANVISA. Registro ANVISA nº 80181930032 - CRYOCARE E CRYOPROBE - VÁLIDO.
9. ANS. Relatório da Revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – 2018 para submissão à Consulta Pública. 2017.
10. James SLJ. Interventional Techniques. In: Davies AM, Sundaram M, James SLJ, editors. Imaging of Bone Tumors and Tumor-Like Lesions: Techniques and Applications. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 95–109.
11. Medical R. Manual V-1000 e M-3004. 2017;
12. Covidien. Manual do usuário do sistema de ablação de RF Cool-tip™ série E. 2013.
13. HealthTronics. CryoCare System - Operator's Manual. 2017.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
15. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.
16. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação

da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.

17. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
18. Hane PJ. Newsbreaks: Elsevier announces Scopus service. Inf Today 2004. 2017.
19. Khan GSC, Stein AT. Adaptação transcultural do instrumento Appraisal of Guidelines for Research - Evaluation II (AGREE II) para avaliação de diretrizes clínicas. Cad Saude Publica. 2014 May;30(5):1111–4.
20. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol. 2016 Jan;69:225–34.
21. Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg AAJM, Henningsen KH, Fernandez LG, Neyt M, et al. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018 Apr;
22. van Amerongen S. F. M.; van den Boezem, P. B.; Fütterer, J. J.; de Wilt, J. H. W. MJ. J. Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases – a meta-analysis. HPB. 2017;19(9):749–56.
23. Han D.; Xu, F.; Li, X.; Cai, J. Q. Y. Y. Radiofrequency Ablation versus Liver Resection for Colorectal Cancer Liver Metastasis: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Chin Med J. 2016/12/14. 2016;129(24):2983–90.
24. Saif A. Z.; McInnes, M. S. K. Systematic review of 12 years of thermal ablative therapies of non-resectable colorectal cancer liver metastases. Gastrointest Interv. 2016;5(1):27–39.
25. Huo G. D. YR. E. Microwave Ablation Compared to Radiofrequency Ablation for Hepatic Lesions: A Meta-Analysis. J Vasc Interv Radiol. 2015/06/02. 2015;26(8):1139–1146.e2.
26. Wu J.; Ding, Y.; Wu, F.; Hu, Y.; Jiang, Q.; Mao, P.; Yang, Y. S. H. Cryoablation Versus Radiofrequency Ablation for Hepatic Malignancies: A Systematic Review and Literature-Based Analysis. Med. 2015/12/15. 2015;94(49):e2252.

27. Xu P. H.; Huang, X. E.; Wang, S. X.; Sun, L.; Wang, F. A. C. L. Radiofrequency Ablation for Liver Metastases after Transarterial Chemoembolization: A Systemic Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015/07/15. 2015;16(12):5101–6.
28. Loveman J.; Clegg, A. J.; Picot, J.; Colquitt, J. L.; Mendes, D.; Breen, D. J.; Moore, E.; George, S.; Poston, G.; Cunningham, D.; Ruers, T.; Primrose, J. E. J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative therapies in the management of liver metastases: systematic review and economic evaluation. *Heal Technol Assess*. 2014/02/04. 2014;18(7):vii–viii, 1-283.
29. Bala R. P.; Wolff, R.; Kleijnen, J. MM. R. Cryotherapy for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013/06/07. 2013;(6):Cd009058.
30. Cirocchi S.; Boselli, C.; Montedori, A.; Cavaliere, D.; Parisi, A.; Noya, G.; Abraha, I. R. T. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012/06/15. 2012;(6):Cd006317.
31. Weng Y.; Zhou, D.; Yang, Y.; Tang, Z.; Zhao, M.; Quan, Z.; Gong, W. M. Z. Radiofrequency ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012/10/03. 2012;7(9):e45493.
32. Pathak R.; Tang, J. M.; Parmar, C.; Fenwick, S.; Malik, H.; Poston, G. S. J. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Color Dis*. 2011/06/22. 2011;13(9):e252-65.
33. Razafindratsira M.; Evrard, S. T. I. Complications of intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases. *HPB*. 2011;13(1):15–23.
34. Wu B.; Wang, T.; Wang, S. J.; Zhou, Y. M. YZ. L. Radiofrequency ablation vs hepatic resection for solitary colorectal liver metastasis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2011/11/01. 2011;17(36):4143–8.
35. Wong P. B.; Choti, M. A.; Crocenzi, T. S.; Dodd, G. D., 3rd; Dorfman, G. S.; Eng, C.; Fong, Y.; Giusti, A. F.; Lu, D.; Marsland, T. A.; Michelson, R.; Poston, G. J.; Schrag, D.; Seidenfeld, J.; Benson, A. B., 3rd SL. M. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009/10/21. 2010;28(3):493–508.
36. Stang R.; Teichmann, W.; Bokemeyer, C.; Braumann, D. A. F. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2009/04/10. 2009;45(10):1748–56.

37. Al-asfoor Z.; Lodge, M. A. F. Resection versus no intervention or other surgical interventions for colorectal cancer liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2).
38. Sutherland J. A.; Padbury, R. T.; Gotley, D. C.; Stokes, B.; Maddern, G. J. LM. W. Radiofrequency ablation of liver tumors: a systematic review. *Arch Surg*. 2006/02/24. 2006;141(2):181–90.
39. Tandan A.; Gallinger, S. VR. H. Long-term survival after hepatic cryosurgery versus surgical resection for metastatic colorectal carcinoma: a critical review of the literature. *Can J Surg*. 1997/06/01. 1997;40(3):175–81.
40. Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004 Jun;239(6):818-25; discussion 825-7.
41. Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, Simpfendorfer CH, Siperstein AE. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2008 Nov;12(11):1967–72.
42. Gleisner M. A.; Assumpcao, L.; Nathan, H.; Schulick, R. D.; Pawlik, T. M. AL. C. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg*. 2008/12/17. 2008;143(12):1204–12.
43. Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg*. 2009 Jun;197(6):728–36.
44. Jasarović D, Stojanović D, Mitrović N, Stevanović D. Resection or radiofrequency ablation of colorectal liver metastasis. *Vojnosanit Pregl*. 2014 Jun;71(6):542–6.
45. Kim KH, Yoon YS, Yu CS, Kim TW, Kim HJ, Kim PN, et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc*. 2011 Jul;81(1):25–34.
46. Lee KH, Kim HO, Yoo CH, Son BH, Park YL, Cho YK, et al. Comparison of radiofrequency ablation and resection for hepatic metastasis from colorectal cancer. *Korean J Gastroenterol*. 2012 Mar;59(3):218–23.
47. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and

- radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2003 Oct;90(10):1240–3.
48. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg*. 2009 Mar;13(3):486–91.
  49. White RR, Avital I, Sofocleous CT, Brown KT, Brody LA, Covey A, et al. Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2007 Mar;11(3):256–63.
  50. MSAC. Radiofrequency Ablation of Liver Tumours. 2003;
  51. Benson AB, D’Angelica MI, Abbott DE, Abrams TA, Alberts SR, Saenz DA, et al. NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(5):563–73.
  52. Scottish Intercollegiate Guidelines Network., Scottish Cancer Therapy Network. Diagnosis and management of colorectal cancer : a national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2011. 56 p.
  53. Gervais DA, Goldberg SN, Brown DB, Soulen MC, Millward SF, Rajan DK. Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(7 Suppl):S342-7.
  54. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25(suppl 3):iii1-iii9.
  55. NICE. Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases | Guidance and guidelines | NICE. 2009;
  56. NICE. Cryotherapy for the treatment of liver metastases | Guidance and guidelines | NICE. 2010;
  57. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2010;33(1):11–7.
  58. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument [versão em português]. Disponível em [http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_Brazilian\\_Portuguese.pdf](http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Brazilian_Portuguese.pdf). 2009;53.
  59. Instituto Nacional do Câncer. Câncer de Fígado - INCA [Internet]. [cited 2018 Jul 13].

Available from: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=330](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=330)

60. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 Mar 28 [cited 2018 Jul 13];3:CD011650. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28351116>
61. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, Ward JW, Jemal A, Sherman RL, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. Cancer [Internet]. 2016 May 1 [cited 2018 Jul 13];122(9):1312–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26959385>
62. ANVISA. Registro ANVISA nº 80195520002 - ELETRODOS PARA ABLAÇÃO BRAMSYS - VÁLIDO. 2018.
63. Bramsys. Bramsys | Gerador RF BMS-200M.
64. UnB. LAB - Laboratório de Engenharia e Inovações.
65. UnB. UnB Notícias - Protótipo desenvolvido na UnB ganha prêmio de inovação em saúde.
66. Marques MP. Desenvolvimento de um eletrodo expansível de níquel-titânio para ablação hepática por radiofrequência. 2016 Aug;
67. Queiroz MVB. Ablação percutânea do parênquima renal por radiofrequência. [São Paulo]: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo; 2011.
68. Chammas M. Auxílio à pesquisa 12/50274-7 - Ultrassom - BV FAPESP.



## APÊNDICES

---

### Apêndice I – Busca de recomendações de agências de ATS.

#### Apêndice 1. Busca de recomendações de agências de ATS.

Agência de ATS	Termos pesquisados	Documentos encontrados	Documentos selecionados
<b>CADTH</b>	Ablation	104	0
<b>IQWiG</b>	Ablation	22	0
<b>NICE</b>	Ablation	201	0
<b>MSAC</b>	Ablation	10	1
<b>SBU</b>	Ablation	7	0
<b>SIGN</b>	Ablation	14	0
<b>SMC</b>	Ablation	1	0
<b>BUSCA MANUAL</b>	Ablation	7	7

**CADTH** – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **IQWiG** – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; **NICE** – The National Institute for Health and Care Excellence; **MSAC** – Medical Services Advisory Committee; **SBU** – Swedish Council on Health Technology Assessment; **SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; **SMC** – Scottish Medicine Consortium.

## Apêndice II – Estratégias de buscas.

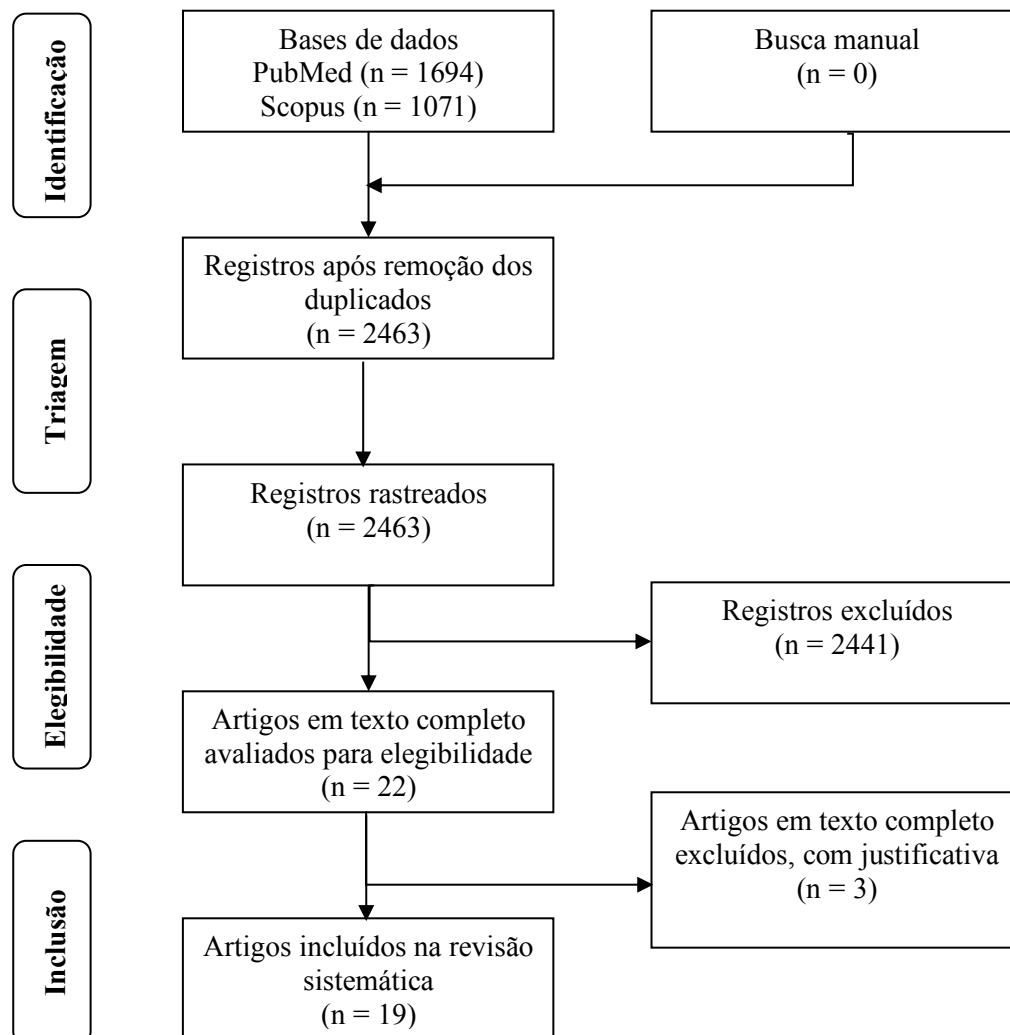
### Apêndice 2. Estratégias de buscas.

	PubMed	Registros
#1	thermoablation[TIAB] OR "Thermal ablation"[TIAB] OR Radiofrequency[TIAB] OR Radio-frequency[TIAB] OR "Pulsed Radiofrequency Treatment"[MH] OR cryosurgery[TIAB] OR cryosurgery[TIAB] OR cryotherapy[TIAB] OR cryotherapy[MH] OR cryoablation[TIAB]	70887
#2	(systematic review[TI] OR systematic literature review[TI] OR pooling project[TW] OR (systematic review[TIAB] AND review[PT]) OR study selection[TW] OR (predetermined[TW] OR inclusion[TW] AND criteri*[TW]) OR exclusion criteri*[TW] OR "main outcome measures"[TW] OR "pooled data"[TW])	260122
#3	(meta analysable[TIAB] OR meta analysas[TIAB] OR meta analyse[TIAB] OR meta analysed[TIAB] OR meta analysei[TIAB] OR meta analysen[TIAB] OR meta analyser[TIAB] OR meta analysers[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysescohort[TIAB] OR meta analysespublication[TIAB] OR meta analysetype[TIAB] OR meta analysi[TIAB] OR meta analysia[TIAB] OR meta analysisic[TIAB] OR meta analysing[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR meta analysis's[TIAB] OR meta analysis.[TIAB] OR meta analysis2[TIAB] OR meta analysisbone[TIAB] OR meta analysisdagger[TIAB] OR meta analyseses[TIAB] OR meta analysisevaluating[TIAB] OR meta analysisisif[TIAB] OR meta analysisindicated[TIAB] OR meta analysisintroduction[TIAB] OR meta analysisjr[TIAB] OR meta analysisimoderate[TIAB] OR meta analysisisof[TIAB] OR meta analysisistrade[TIAB] OR meta analysisiv[TIAB] OR meta analysisixs[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyst[TIAB] OR meta analysticians[TIAB] OR meta analysts[TIAB] OR meta analysys[TIAB]) OR (meta analyzable[TIAB] OR meta analyze[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyzes[TIAB] OR meta analyzing[TIAB]) OR (meta analytic[TIAB] OR meta analytical[TIAB] OR meta analytically[TIAB] OR meta analytics[TIAB]) OR (metaanalyse[TIAB] OR metaanalysen[TIAB] OR metaanalyses[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR metaanalysis'[TIAB] OR metaanalysisdata[TIAB] OR metaanalyst[TIAB]) OR (metaanalyze[TIAB] OR metaanalyzed[TIAB] OR metaanalyzedall[TIAB] OR metaanalyzing[TIAB]) OR (metaanalytic[TIAB] OR metaanalytical[TIAB] OR metaanalytically[TIAB]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH] OR Meta-Analysis[PT])	152846
#4	letter[PT] OR editorial[PT] OR historical article[PT]	1798218
#5	(animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH]))	4408066
#6	#1 and (#2 or #3) not #4 not #5	1694
	Scopus	Registros
#1	TITLE-ABS-KEY(thermoablation OR "Thermal ablation" OR Radiofrequency OR Radio-frequency OR cryosurgery OR cryotherapy OR cryoablation)	183157
#2	TITLE-ABS-KEY("systematic review" OR "systematic literature review" OR "pooling project" OR "study selection" OR (predetermined OR inclusion AND	410761

	criteri*) OR “exclusion criteri*” OR “main outcome measures” OR “pooled data”)	
#3	TITLE-ABS-KEY(“meta analyzable” OR “meta analysas” OR “meta analyse” OR “meta analysed” OR “meta analysei” OR “meta analysen” OR “meta analyser” OR “meta analysers” OR “meta analyses” OR “meta analysescohort” OR “meta analysespublication” OR “meta analysestyp” OR “meta analysi” OR “meta analysia” OR “meta analysic” OR “meta analyzing” OR “meta analysis” OR “meta analysis's” OR “meta analysis” OR “meta analysis2” OR “meta analysisbone” OR “meta analysisdagger” OR “meta analyses” OR “meta analysisevaluating” OR “meta analysisif” OR “meta analysisindicated” OR “meta analysisintroduction” OR “meta analysisjr” OR “meta analysismoderate” OR “meta analysisof” OR “meta analysistrade” OR “meta analysis” OR “meta analysisxs” OR “meta analyzed” OR “meta analyst” OR “meta analysticians” OR “meta analysts” OR “meta analysys”) OR (“meta analyzable” OR “meta analyze” OR “meta analyzed” OR “meta analyzes” OR “meta analyzing”) OR (“meta analytic” OR “meta analytical” OR “meta analytically” OR “meta analytics”) OR (metaanalyse OR metaanalysen OR metaanalyses OR metaanalysis OR metaanalysis' OR metaanalysisdata OR metaanalyst) OR (metaanalyze OR metaanalyzed OR metaanalyzedall OR metaanalyzing) OR (metaanalytic OR metaanalytical OR metaanalytically)	461928
#4	DOCTYPE(le OR ed)	3146707
#5	TITLE-ABS-KEY(animals AND NOT (animals AND NOT humans))	2270301
#6	INDEX(Medline)	23532262
#7	#1 and (#2 or #3) and not #4 and not #5 and not #6	1071

### Apêndice III – Processo de seleção de estudos.

#### Apêndice 3. Processo de seleção de estudos.



## **Apêndice IV – Registros excluídos na fase de elegibilidade.**

### **Apêndice 4. Registros excluídos na fase de elegibilidade.**

#### **População fora do escopo (n = 2)**

Decadt A. K. B. S (2004) Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review. Lancet Oncol 5:550–560. doi: 10.1016/s1470-2045(04)01567-0

Zheng Z. Y.; Wan, W.; Wu, Y. C.; Wang, T. T.; Wu, J.; Gao, D. J.; Hu, B. X. B (2016) Endoscopic radiofrequency ablation may be preferable in the management of malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. J Dig Dis 17:716–724. doi: 10.1111/1751-2980.12429

#### **Intervenção e/ou controle fora do escopo (n = 1)**

Martella S.; Londero, A. P.; Steffan, A.; De Paoli, P.; Bertola, G. L. B (2015) Surgery for Liver Metastases From Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. Med 94:e1113. doi: 10.1097/md.0000000000001113