

Teste molecular por perfil de microRNA (miRNA)
para classificação de nódulos de tireoide

Dossiê de valor (COSAÚDE)

Análise de impacto orçamentário

Preparado para:

ONKOS – Diagnósticos Moleculares

Preparado por:

Bruno Riveros, Miguel Medeiros e Wendel Mombaque - MAPESolutions

bruno.riveros@mapesolutions.com

miguel.medeiros@mapesolutions.com

wendel.mombaque@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.

Análise de impacto orçamentário do teste molecular por perfil de microRNA (miRNA) para classificação de nódulos de tireoide.

Este documento é fornecido pela MAPES com propósito de ser usado para avaliação da técnica do teste molecular para nódulos de tireoide por perfil de microRNA para efeito de incorporação ao 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.

Este 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.

| | |
|---|----|
| RESUMO EXECUTIVO | 7 |
| 6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 9 |
| 6.1. POPULAÇÃO | 10 |
| 6.2. DINÂMICA DE MERCADO – <i>MARKET SHARE</i> | 10 |
| 6.2.1. HORIZONTE TEMPORAL..... | 12 |
| 6.2.2. PERSPECTIVA | 12 |
| 6.2.3. CUSTOS | 12 |
| 6.2.4. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE | 12 |
| 6.2.5. SUPOSIÇÕES DO MODELO..... | 12 |
| 6.3. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – RESULTADOS | 13 |
| 6.3.1. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DO CASO-BASE | 13 |
| 6.3.2. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA MULTIVARIADA | 13 |
| 6.4. CONCLUSÕES SOBRE ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 14 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 15 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário. | 10 |
| Tabela 2. Dinâmica de mercado proposta. | 11 |
| Tabela 3. Estimativa da população usuário considerando os cenários. | 12 |
| Tabela 4. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base). | 13 |
| Tabela 5. Resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada. | 14 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|---|
| ACE | Análise de custo-efetividade |
| AIO | Análise de impacto orçamentário |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ATS | Avaliação de tecnologias em saúde |
| CONITEC | Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS |
| NHS | <i>National Health Service</i> |
| NICE | <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PBAC | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> |
| PVM | Prolapso da válvula mitral |
| RCEI | Relação de custo-efetividade incremental |
| SBU | <i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i> |
| SSS | Sistema de saúde suplementar |

RESUMO EXECUTIVO

| | |
|--|---|
| Título | Dossiê de valor de teste molecular por perfil de microRNA (TMP-MicroRNA) para classificação de nódulos de tireoide. |
| Motivo da solicitação | Inclusão no Rol. |
| Especialidade envolvida | Patologia/Patologia Molecular |
| Descrição da tecnologia | Exame diagnóstico molecular que classifica nódulos de tireoide indeterminados a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real. A assinatura genética definida pelo padrão de expressão deste painel é avaliada por um algoritmo que classifica este perfil como positivo ou negativo para malignidade com elevada sensibilidade, especificidade e valor preditivo. O material utilizado para esta análise são lâminas de citologia (coletadas por Punção Aspirativa por Agulha Fina - PAAF) cujo resultado do exame citológico foi indeterminado (Sistema de Bethesda classes III, IV ou V). Não é necessária uma nova coleta/punção, o exame utiliza as lâminas do material já coletado no exame citológico de rotina na investigação de nódulos tireoideanos. |
| Justificativa | Pacientes com nódulos de tireoide de citologia indeterminada que não tem acesso ao teste molecular (recomendado pelos guidelines nacionais e internacionais) são comumente tratados com cirurgia. Porém, até 84% dos nódulos de tireoide de citologia indeterminada que são submetidos à remoção cirúrgica são reclassificados como benignos após a cirurgia no exame anatomopatológico, evidenciando um elevado número de procedimentos cirúrgicos desnecessários. |
| População-alvo | Pacientes com nódulos de tireoide classificados como indeterminados (Sistema de Bethesda classes III, IV ou V) após realização de PAAF pelo exame citológico. |
| Descrição da evidência científica clínica | A utilização do teste molecular por perfil de microRNA demonstra uma elevada sensibilidade, especificidade e valor preditivo na classificação de nódulos de tireoide indeterminados, sendo útil tanto na exclusão da malignidade ("Rule-out") quanto na inclusão da malignidade ("Rule-in") por seus valores preditivos e acurácia. |
| Qualidade da evidência | Os artigos selecionados apresentam boa qualidade da evidência que suportam a utilização do teste molecular por perfil de microRNA. |
| Descrição das avaliações econômicas | Análise de custo-efetividade: |

-
- O uso do TMP-MicroRNA na classificação de nódulos de citologia indeterminada após realização da PAAF domina o uso da PAAF de forma isolada, visto que apresenta maior efetividade e menor custo.

Análise de impacto orçamentário:

- A implementação do TMP-MicroRNA na classificação de nódulos de citologia indeterminada após realização da PAAF promove redução estimada em aproximadamente R\$ 2,7 milhões em cinco anos, se comparado ao cenário atual.

| | |
|---------------------|---|
| Recomendação | Recomenda-se o uso do TMP-MicroRNA na classificação de nódulos de citologia indeterminada após realização de PAAF, em comparação com o uso da PAAF isolado. |
|---------------------|---|

6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário foi realizada com base na incorporação do PAAF + TMP-MicroRNA para classificação de nódulos de tireoide indeterminados. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR.¹ Além disso, a estrutura do modelo é representada esquematicamente na Figura 1.

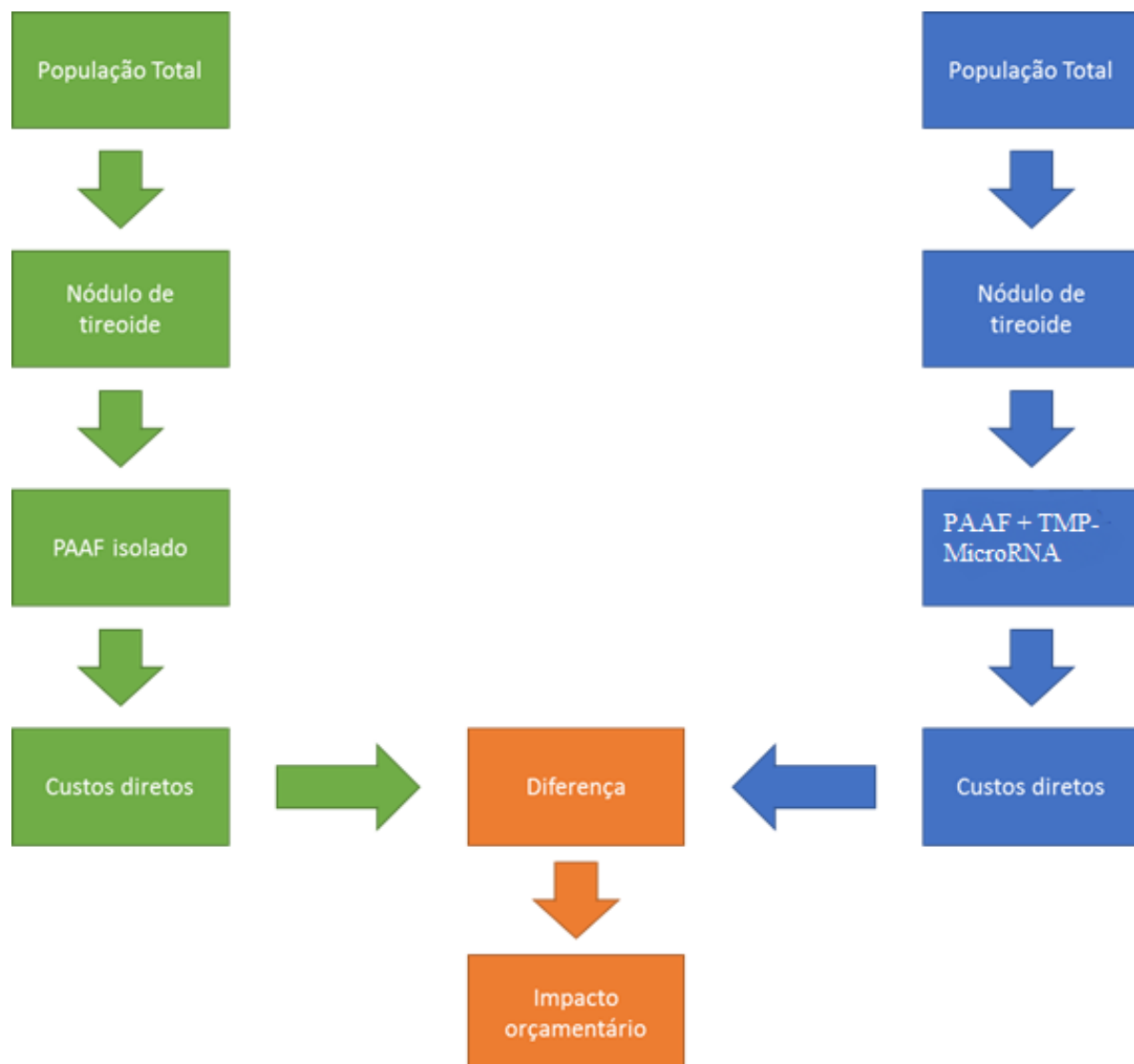


Figura 1. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário.

6.1. População

A população foi estimada com base em dados secundários. Partindo do pressuposto que 0,1% da população desenvolve nódulos de tireoide anualmente³⁹, foi realizada uma estimativa para a população brasileira por meio da expectativa de pessoas com câncer de tireoide para o ano de 2019 no Brasil. Desta forma, foi realizada uma regressão linear (*Ordinary least squares*) para a determinação da população para os anos de 2020 a 2024. A população final compreendeu a prevalência de diagnósticos indeterminados (20%) e 23% (população com acesso ao SSS) do total da população.

Tabela 1. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.

| População | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Brasil | 209.186.803 | 210.659.013 | 212.077.375 | 213.495.737 | 214.914.099 |
| Nódulos de tireoide | 209.187 | 210.659 | 212.077 | 213.496 | 214.914 |
| Nódulos indeterminados | 41.837 | 42.132 | 42.415 | 42.699 | 42.983 |
| SSS | 9.623 | 9.690 | 9.756 | 9.821 | 9.886 |

SSS – Sistema de Saúde Suplementar.

6.2. Dinâmica de mercado – *Market share*

O *market share* entre o PAAF + TMP-MicroRNA e a PAAF de forma isolada foi estimado a partir da expectativa de difusão da tecnologia. Por serem parâmetros com elevado impacto no resultado e por possuírem muita incerteza, estes parâmetros são explorados em análise de cenário. As proporções utilizadas no caso-base são apresentadas a seguir:

Tabela 2. Dinâmica de mercado proposta.

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| DIFUSÃO CONSERVADORA | | | | | |
| Cenário Atual | | | | | |
| PAAF associado a TMP-MicroRNA | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| PAAF isolado | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Cenário Proposto | | | | | |
| PAAF associado a TMP-MicroRNA | 5% | 10% | 15% | 20% | 25% |
| PAAF isolado | 95% | 90% | 85% | 80% | 75% |
| DIFUSÃO OTIMISTA | | | | | |
| Cenário Atual | | | | | |
| PAAF associado a TMP-MicroRNA | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| PAAF isolado | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Cenário Proposto | | | | | |
| PAAF associado a TMP-MicroRNA | 20% | 40% | 60% | 80% | 80% |
| PAAF isolado | 80% | 60% | 40% | 20% | 20% |

Tabela 3. Estimativa da população usuário considerando os cenários.

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| DIFUSÃO CONSERVADORA | | | | | |
| Cenário Atual | | | | | |
| PAAF associado a TMP-MicroRNA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PAAF isolado | 9.623 | 9.690 | 9.756 | 9.821 | 9.886 |
| Cenário Proposto | | | | | |
| PAAF associado a TMP-MicroRNA | 481 | 969 | 1.463 | 1.964 | 2.472 |
| PAAF isolado | 9.142 | 8.721 | 8.293 | 7.857 | 7.415 |
| DIFUSÃO OTIMISTA | | | | | |
| Cenário Atual | | | | | |
| PAAF associado a TMP-MicroRNA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PAAF isolado | 9.623 | 9.690 | 9.756 | 9.821 | 9.886 |
| Cenário Proposto | | | | | |
| PAAF associado a TMP-MicroRNA | 1.925 | 3.876 | 5.854 | 7.857 | 7.909 |
| PAAF isolado | 7.698 | 5.814 | 3.902 | 1.964 | 1.977 |

6.2.1. Horizonte temporal

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

6.2.2. Perspectiva

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

6.2.3. Custos

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

6.2.4. Análise de sensibilidade

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

6.2.5. Suposições do modelo

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

6.3. Análise de impacto orçamentário – Resultados

6.3.1. Resultados determinísticos do caso-base

A análise determinística para o período escolhido demonstrou que após a inclusão do PAAF + TMP-MicroRNA no cenário proposto foi verificado uma economia ao longo de 5 anos de R\$ 2.736.934 a R\$ 10.211.408 com custo de aquisição e oportunidade para, respectivamente, difusão conservadora e otimista.

Tabela 4. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base).

| Tecnologias | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|-----------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| DIFUSÃO CONSERVADORA | | | | | |
| Cenário atual | 46.588.985 | 46.913.360 | 47.232.894 | 47.547.586 | 47.862.278 |
| Cenário proposto | 46.409.800 | 46.552.495 | 46.687.909 | 46.816.098 | 46.941.867 |
| Impacto orçamentário | - 179.185 | - 360.865 | - 544.985 | - 731.488 | - 920.411 |
| DIFUSÃO OTIMISTA | | | | | |
| Cenário atual | 46.588.985 | 46.913.360 | 47.232.894 | 47.547.586 | 47.862.278 |
| Cenário proposto | 45.872.244 | 45.469.899 | 45.052.954 | 44.621.635 | 44.916.962 |
| Impacto orçamentário | - 716.740 | - 1.443.461 | - 2.179.939 | - 2.925.951 | - 2.945.316 |

6.3.2. 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, a inclusão do PAAF + TMP-MicroRNA demonstrou uma redução média de R\$ 3.086.024 em 5 anos, conforme demonstra a tabela 10. Assim como demonstrou que a economia poderá ficar entre R\$ 1.319.704 e R\$ 4.827,502 no período de 5 anos.

Tabela 5. Resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada.

| Tecnologias | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|--------------------------------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| Custos de aquisição | | | | | |
| + oportunidade (valor médio) | | | | | |
| Cenário atual | 52.357.107 | 52.721.643 | 53.080.737 | 53.434.391 | 53.788.045 |
| Cenário proposto | 52.155.067 | 52.314.750 | 52.466.241 | 52.609.604 | 52.750.238 |
| Impacto orçamentário | - 202.040 | - 406.893 | - 614.496 | - 824.787 | - 1.037.808 |
| Custos de aquisição | | | | | |
| + oportunidade (valor mínimo) | | | | | |
| Cenário atual | 35.500.113 | 35.747.282 | 35.990.762 | 36.230.553 | 36.470.344 |
| Cenário proposto | 35.413.713 | 35.573.279 | 35.727.979 | 35.877.841 | 36.026.536 |
| Impacto orçamentário | - 86.400 | - 174.003 | - 262.783 | - 352.711 | - 443.807 |
| Custos de aquisição | | | | | |
| + oportunidade (valor máximo) | | | | | |
| Cenário atual | 75.738.880 | 76.266.211 | 76.785.671 | 77.297.261 | 77.808.850 |
| Cenário proposto | 75.422.827 | 75.629.704 | 75.824.408 | 76.007.037 | 76.185.396 |
| Impacto orçamentário | - 316.053 | - 636.507 | - 961.264 | - 1.290.224 | - 1.623.454 |

6.4. Conclusões sobre análise de impacto orçamentário

Foi verificado que no cenário proposto, com a implementação do PAAF + TMP-MicroRNA para classificação de nódulos de tireoide indeterminados, os resultados **apontam uma redução estimada em aproximadamente R\$ 2,7 milhões**, quando comparado ao cenário atual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Jameson JL. *Minimizing unnecessary surgery for thyroid nodules*. N Engl J Med. 2012 Aug 23;367(8):765-7
- 2) Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, et al. *Preoperative Diagnosis Of Benign Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology*. N Engl J Med. 2012 Aug 23;367(8):705-15.
- 3) Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, Maia AL and Vasiman MI. *Thyroid nodule and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus*. Arq Bras Endocrinol Metab. 2015;57(4):240-264
- 4) Hossein G, Enrico P. *Thyroid Nodules: Clinical Importance, Assessment, And Treatment*. Endocrinol Metab Clin N Am 36 (2007) 707–735 .
- 5) Haugen, Bryan R. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, v. 26, n. 1, p.1-133,
- 6) Kimura ET, Tincani AJ, Ward LS, Nogueira CR, Carvalho GA, et al. *Doença Nodular Da Tireoide: Diagnóstico*. Diretrizes Clínicas Na Saúde Suplementar. 31 De Janeiro De 2011. http://www.Projetodiretrizes.Org.Br/Ans/Diretrizes/Doenca_Nodular_Da_Tireoide-Diagnostico.Pdf
- 7) Hambleton C, Kandil E. *Appropriate And Accurate Diagnosis Of Thyroid Nodules: A Review Of Thyroid Fine-Needle Aspiration*. Int J Clin Exp Med. 2013; 6(6): 413–422.
- 8) Maia FFR, Zantut-Wittmann DE. *Thyroid Nodule Management: Clinical, Ultrasound And Cytopathological Parameters For Predicting Malignancy*. CLINICS 2012;67(8):945-954
- 9) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L 2016 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26: 1–133
- 10) Eng CY, Quraishi MS, Bradley PJ. *Management Of Thyroid Nodules In Adult Patients*. Head & Neck Oncology. 2010;2(11):1-5.
- 11) Cibas ES, Ali SZ. *The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology*. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1159-65. Pubmed PMID:19888858.
- 12) Hegedus L. *Clinical Practice. The Thyroid Nodule*. N Engl J Med. 2004; 351(17):1764-71,
- 13) Tysome JR, Chandra A, Chang F, Puwanarajah P, Elliott M, Carroll P, et al. *Improving Prediction Of Malignancy Of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules*. Br J Surg. 2009;96(12):1400-5.
- 14) Loy TJ, Sundram FX. *Diagnostic Management Of Solitary Thyroid Nodules*. Ann Acad Med Singapore. 1989;18(6):658-64.
- 15) Bartolazzi I, Gasbarri A, Papotti M, et al. *Application Of An Immunodiagnostic Method For Improving Preoperative Diagnosis Of Nodular Thyroid Lesions*. Lancet. 2001;357(9269):1644-50
- 16) Kim SW, In Lee J, Kim JW, Ki CS, Oh YL, Choi YL, et al. *BRAFV600E Mutation Analysis In Fine-Needle Aspiration Cytology Specimens For Evaluation Of Thyroid Nodule: A Large Series In A BRAF V600E Prevalent Population*. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(8):3693-700,
- 17) Ward LS1, Kloos RT. Arq Bras Endocrinol Metabol. *Molecular Markers In The Diagnosis Of Thyroid Nodules*. 2013 Mar;57(2):89-97.
- 18) NCCN Thyroid Carcinoma Clinical Practice Guidelines, v2.2018.
- 19) Vagas-Salas S, Martínez JR, Urra S, Domínguez JM, Mena N, Usler T, Lagos M, Henríquez M, González HE 2018 Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer* 25: R163–R177
- 20) Santos MT Dos, Buzolin AL, Gama RR, Silva ECA da, Duflath RM, Figueiredo DLA, et al. *Molecular Classification of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Development and Validation of a Highly Sensitive and Specific New miRNA-Based Classifier Test Using Fine-Needle Aspiration Smear Slides*. *Thyroid*. 2018 Nov;28(12):1618–26
- 21) Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. *Diagnostic Approach To And Treatment Of Thyroid Nodules*. Uptodate 2014.
- 22) Santhanam, Prasanna et al. *Gene expression classifier for the diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a meta-analysis*. *Medical Oncology*, v. 33, n. 2, 9 jan. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-015-0727-3>.
- 23) HUDSON J, et al. *Overexpression of miR-10a and miR-375 and downregulation of YAP1 in medullary thyroid carcinoma*. *Exp Mol Pathol* 2013;95:62–7. doi:10.1016/j.yexmp.2013.05.001

- 24) Ali, S. Z., Siperstein, A., Sadow, P. M., Golding, A. C., Kennedy, G. C., Kloos, R. T. and Ladenson, P. W. (2019), Extending expressed RNA genomics from surgical decision making for cytologically indeterminate thyroid nodules to targeting therapies for metastatic thyroid cancer. *Cancer Cytopathology*. doi:10.1002/cncy.22132.
- 25) Mazeh et al. Next-generation sequencing identifies a highly accurate mirna panel that distinguishes well-differentiated thyroid cancer from benign thyroid nodules. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2018;27(8):858–63.
- 26) Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, Lupo MA, Manganelli ML, Andruss B, Wylie D, Beaudenon-Huibregtse S 2015 Molecular Testing for miRNA, mRNA, and DNA on Fine-Needle Aspiration Improves the Preoperative Diagnosis of Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 100(7): 2743–50
- 27) Haugen B, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 2015.
- 28) Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk Factors for Goiter and Thyroid Nodules. *Thyroid*. 2002;
- 29) Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: A meta-analysis. *Acta Cytologica*. 2012.
- 30) Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
- 31) Koch K-R. Bayes' theorem. In: *Bayesian Inference with Geodetic Applications*. Springer; 1990. p. 4–8.
- 32) Simon D, Boring JR. Sensitivity, Specificity, and Predictive Value. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Butterworths; 1990.
- 33) Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1341–6.
- 34) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1–133
- 35) Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). [Internet]. 2016 [cited 2016 Sep 1]. Available from: amb.org.br/_arquivos/_downloads/CBHPM-2016.pdf
- 36) Brasil - Superior Tribunal de Justiça. TABELA DE PREÇOS DE SERVIÇOS HOSPITALARES. 2016.
- 37) BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tabela CMED. 2018.
- 38) Suplementar AN de S. Preços de Dispositivos Médicos Implantáveis. 2016
- 39) Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to non-palpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997;126(3):226–31
- 40) 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.
- 41) Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) Checklist for Diagnostic Test Accuracy Studies [Internet]. 2017 [cited 2018 Dec 4]. Available from: <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>www.joannabriggs.org
- 45) Kumar G, Timmaraju VA, Song-Yang JW, Repko B, Narick C, Mireskandari A, et al. Utility of microdissected cytology smears for molecular analysis of thyroid malignancy. *Diagn Cytopathol*. 2018 Dec;
- 46) Zhang Y, Zhong Q, Chen X, Fang J, Huang Z. Diagnostic value of microRNAs in discriminating malignant thyroid nodules from benign ones on fine-needle aspiration samples. *Tumor Biol* [Internet]. 2014 Sep 19;35(9):9343–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13277-014-2209-1>
- 47) Mazeh H, Deutch T, Karas A, Bogardus KA, Mizrahi I, Gur-Wahnon D, et al. Next-Generation Sequencing Identifies a Highly Accurate miRNA Panel That Distinguishes Well-Differentiated Thyroid Cancer from Benign Thyroid Nodules. *Cancer Epidemiol Biomarkers*

- Prev [Internet]. 2018 Aug;27(8):858–63. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1055-9965.EPI-18-0055>
- 48) Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, Lupo MA, Manganelli ML, Andruss B, et al. Molecular Testing for miRNA, mRNA, and DNA on Fine-Needle Aspiration Improves the Preoperative Diagnosis of Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 Jul;100(7):2743–50. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2015-1158>
 - 49) Wylie D, Beaudenon-Huibregtse S, Haynes BC, Giordano TJ, Labourier E. Molecular classification of thyroid lesions by combined testing for miRNA gene expression and somatic gene alterations. *J Pathol Clin Res*. 2016 Apr;2(2):93–103.
 - 50) Lithwick-Yanai G, Dromi N, Shtabsky A, Morgenstern S, Strenov Y, Feinmesser M, et al. Multicentre validation of a microRNA-based assay for diagnosing indeterminate thyroid nodules utilising fine needle aspirate smears. *J Clin Pathol* [Internet]. 2017 Jun;70(6):500–7. Available from: <http://jcp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jclinpath-2016-204089>
 - 51) Patel KN, Angell TE, Babiarz J, Barth NM, Blevins T, Duh Q-Y, et al. Performance of a Genomic Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Surg*. 2018 Sep;153(9):817–24.
 - 52) Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI, Barbi de Moura M, Callenberg K, Santana-Santos L, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer*. 2018 Apr;124(8):1682–90.
 - 53) Gonzalez HE, Martinez JR, Vargas-Salas S, Solar A, Veliz L, Cruz F, et al. A 10-Gene Classifier for Indeterminate Thyroid Nodules: Development and Multicenter Accuracy Study. *Thyroid*. 2017 Aug;27(8):1058–67.