

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

Dossiê de valor (COSAÚDE)

Avaliação econômica

Preparado para:

ONKOS – Diagnósticos Moleculares

Preparado por:

Bruno Riveros, Miguel Medeiros e Wendel Mombaqué - MAPESolutions

bruno.riveros@mapesolutions.com

miguel.medeiros@mapesolutions.com

wendel.mombaqué@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.

Avaliação econômica 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.....	8
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	10
6.1. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – DESENHO.....	10
6.1.1. POPULAÇÃO	11
6.1.2. INTERVENÇÃO E COMPARADORES	11
6.1.3. DESFECHOS – MEDIDAS DE EFETIVIDADE	11
6.1.4. MODELO ESCOLHIDO.....	11
6.1.5. HORIZONTE TEMPORAL.....	13
6.1.6. EFEITOS	13
6.1.7. PERSPECTIVA	13
6.1.8. CUSTOS	13
6.1.9. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	15
6.1.10. SUPOSIÇÕES DO MODELO.....	15
6.2. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – RESULTADOS	16
6.2.1. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DO CASO-BASE	16
6.2.2. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA.....	18
6.2.3. CONCLUSÕES SOBRE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo conceitual.	12
Figura 2. Análise de custo-efetividade.	16
Figura 3. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.	18
Figura 4. Razão custo-efetividade incremental PAAF + TMP-MicroRNA <i>versus</i> PAAF.	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	10
Tabela 2. Probabilidades de transição.	13
Tabela 3. Custos.	13
Tabela 4. Resultados da análise de custo-efetividade (caso-base).	17

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 (<i>"Rule-out"</i>) quanto na inclusão da malignidade (<i>"Rule-in"</i>) 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	<p>Análise de custo-efetividade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Análise de impacto orçamentário:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>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.</p>

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O uso do TMP-MicroRNA é econômico para o manejo de pacientes com nódulos de tireoide indeterminados.

6.1. Análise de custo-efetividade – Desenho

Consiste em um estudo econômico completo, realizado a partir de dados oriundos de literatura científica para avaliar o custo-efetividade da PAAF associado ao TMP-microRNA *versus* PAAF isolado para o manejo de pacientes com nódulos de tireoide indeterminados. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist* CHEERS Task Force Report (Tabela 1).³⁰

Tabela 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Título	Análise de custo-efetividade da PAAF associado ao TMP-MicroRNA <i>versus</i> PAAF isolado em pacientes com nódulos de tireoide.
Contexto e objetivos	O diagnóstico de benignidade ou malignidade do nódulo é feito pelo exame citológico da PAAF, no entanto este método diagnóstico possui uma elevada taxa de resultados classificados como indeterminados. Desta forma o objetivo deste modelo é realizar a análise de custo-efetividade PAAF associado ao TMP-MicroRNA <i>versus</i> PAAF isolado para nódulos de tireoide de citologia indeterminada.
População-alvo	Pacientes com nódulos de tireoide.
Localização	Brasil
Perspectiva de análise	Sistema de Saúde Suplementar
Comparadores	PAAF isolado (PAAF) PAAF associado ao TMP-MicroRNA (PAAF + TMP-MicroRNA)
Horizonte temporal	Primeiro ano após realização do teste diagnóstico
Taxa de desconto	5% para custos de acompanhamento
Medidas de efetividade	Especificidade e sensibilidade
Estimativa de custos	Custo diretos: Exames diagnósticos, honorários profissionais, procedimento cirúrgico, diária hospitalar.
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de Decisão
Análise de sensibilidade	Análise de Monte Carlo
Premissas	Assume-se que as probabilidades de realização entre os comparadores são iguais.

6.1.1. População

A população deste modelo econômico foi baseada na revisão sistemática deste dossiê, ou seja, composta por adultos com nódulos de tireoide que não foram submetidos a nenhum tratamento intervencionista prévio e que são elegíveis a realizar avaliação diagnóstica do nódulo pelo exame citológico da PAAF.

6.1.2. Intervenção e comparadores

Os métodos diagnósticos avaliados serão a PAAF isolado (PAAF) *versus* o TMP-MicroRNA (PAAF + TMP-MicroRNA) para os pacientes com nódulos classificados como indeterminados após o exame citológico da PAAF.

6.1.3. Desfechos – medidas de efetividade

Foram escolhidos como desfechos finais a especificidade e sensibilidade dos testes diagnósticos. A escolha deste desfecho se justifica por ser o parâmetro de efetividade de exames diagnósticos que independem da prevalência da doença na população e são relativos à performance do método.

6.1.4. Modelo escolhido

A árvore de decisão foi adotada como modelo de análise dos dados. A escolha deste modelo se justifica devido ao cenário clínico do estudo, pois uma vez realizado o diagnóstico do paciente, este não retornará a sua condição prévia de ausência de suspeita diagnóstica e nos casos de malignidade confirmada o paciente será submetido a procedimento cirúrgico. O modelo final da árvore de decisão está apresentado na Figura 1.

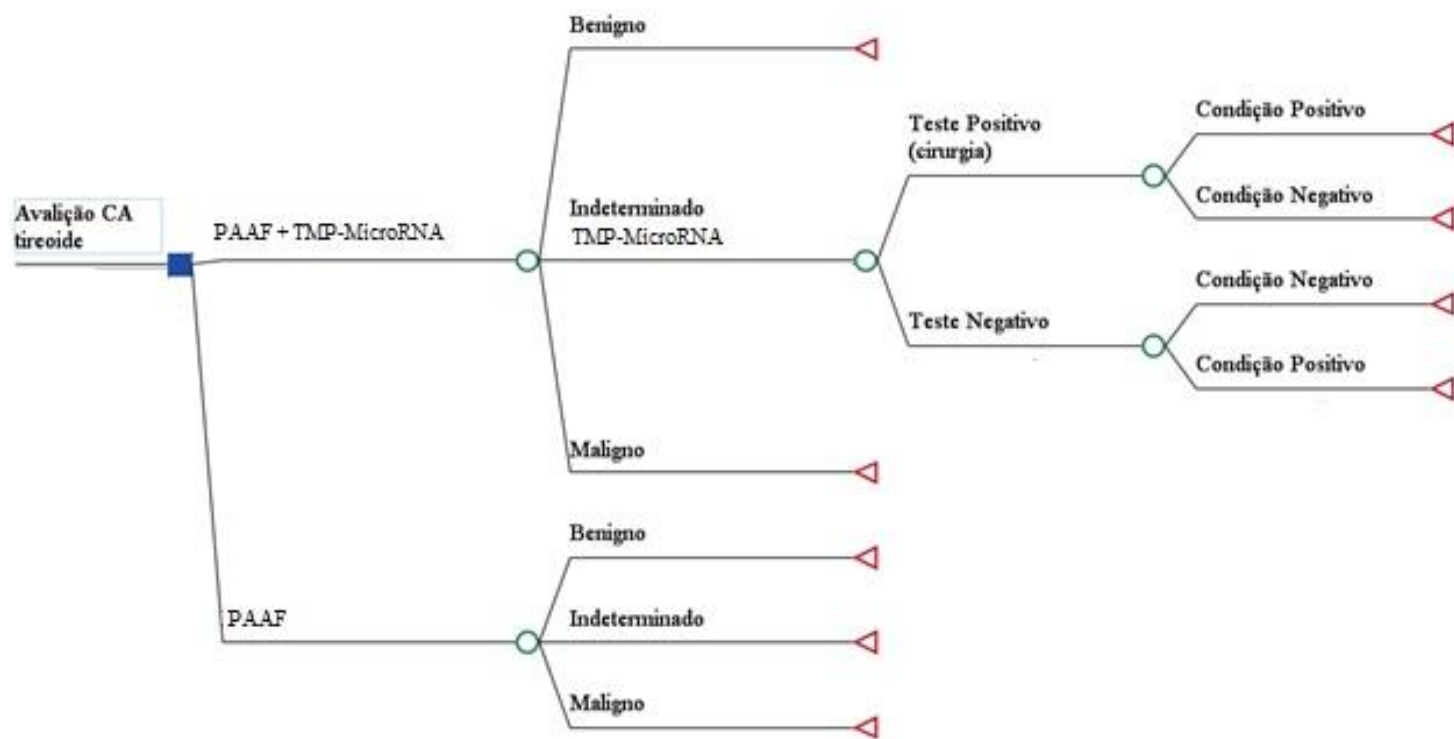


Figura 1. Modelo conceitual.

6.1.5. Horizonte temporal

Foi considerado como horizonte temporal o *lifetime* médio da população brasileira, 75 anos, visto que a idade média inicial da população do estudo foi de 50 anos. Logo, foram avaliados os 25 anos posteriores a realização dos procedimentos diagnósticos.

6.1.6. Efeitos

Foi utilizada como probabilidade de transição a sensibilidade e especificidade para cada teste diagnóstico. O teorema de Bayes foi utilizado com base nas medidas de sensibilidade e especificidade.^{31,32} O teorema de Bayes consiste em um método que utiliza dados conhecidos *a priori*, neste caso em questão, sensibilidade, especificidade e prevalência para prever a ocorrência de um evento, tais como possibilidade de diagnosticar a malignidade de nódulos de tireoide.

Tabela 2. Probabilidades de transição.

Variável	Valor (%)	Referência
TMP-MicroRNA		
Sensibilidade	94,6	SANTOS 2018 ²⁰
Especificidade	81,0	SANTOS 2018 ²⁰
PAAF		CIBAS 2017 ³³
		HAUGEN 2015 ³⁴
Bethesda indeterminado	20.0	
Bethesda Maligno	5.0	

6.1.7. Perspectiva

Sistema de Saúde Suplementar (Operadoras de Saúde)

6.1.8. Custos

Os custos foram classificados como diretos e todos os valores demonstrados neste dossiê estão na moeda Real (Brasil). Os custos diretos dos testes diagnósticos foram baseados no contexto brasileiro. O custo de acompanhamento foi baseado na realização de consultas, exames laboratoriais e uso de medicamento.

Tabela 3. Custos.

Componente	Frequência	Custos	Fonte
------------	------------	--------	-------

PAAF			
Ato de coleta de PAAF com deslocamento do patologista	1	263,61	AMB 2016 ³⁵
Procedimento diagnóstico citopatológico oncológico de líquidos e cutâneos raspados	1	121,55	AMB 2016 ³⁵
Punção-biópsia de pescoço	1	104,64	AMB 2016 ³⁵
TMP-MicroRNA	1	5500,00	Ofertante
PROCEDIMENTO CIRÚRGICO			
Diária hospitalar	1	250,00	BRASIL 2016 ³⁶
Visita pré-cirúrgica	1	91,65	AMB 2016 ³⁵
Procedimentos Médico			
Anestesia geral	1	725,73	AMB 2016 ³⁵
Bloqueio de nervo	1	404,74	AMB 2016 ³⁵
Tireoidectomia	1	3.014,99	AMB 2016 ³⁵
Exames e testes laboratoriais			
Cálcio	1	8,12	AMB 2016 ³⁵
ECG	1	72,41	AMB 2016 ³⁵
Exame da função renal e hepática	1	14,94	AMB 2016 ³⁵
Exame patológico	1	170,58	AMB 2016 ³⁵
Hemograma completo	1	18,01	AMB 2016 ³⁵
Raio-x do tórax	1	65,21	AMB 2016 ³⁵
Teste da função de coagulação (APTT, TT, D-Dimer, PT, fibrinogênio plasmático)	1	51,05	AMB 2016 ³⁵
Testes de função tireoidiana	1	125,54	AMB 2016 ³⁵
Medicamentos			
Besilato de cisatracúrio (10 mg)	1	58,94	Brasil 2018 ³⁷
Cloridrato de Dexmedetomidina (200 µg)	1	108,54	Brasil 2018 ³⁷
Cloridrato de Peneiclidina (1 mg)	1	31,22	Brasil 2018 ³⁷
Cloridrato de Ropivacaína (100 mg)	1	18,62	Brasil 2018 ³⁷
Hemocoagulase (1ku)	1	24,22	Brasil 2018 ³⁷
Levotiroxina (50 ng)	1	0,18	Brasil 2018 ³⁷
Propofol (500 mg)	1	138,31	Brasil 2018 ³⁷
Remifentanil (1 mg)	1	60,69	Brasil 2018 ³⁷
Sevoflurano (1 ml)	1	4,69	Brasil 2018 ³⁷
Instrumentos e materiais			
Adesivo médico (1,5 ml)	1	326,80	Brasil 2018 ³⁸
Agulha hipodérmica	20	4,70	Brasil 2018 ³⁸
Avental descartável sem manga	2	2,05	Brasil 2018 ³⁸
Bisturi ultrassônico	1	817,00	Brasil 2018 ³⁸
Campo operatório estéril descartável	3	27,33	Brasil 2018 ³⁸
Caneta bisturi elétrico descartável	1	21,80	Brasil 2018 ³⁸
Cânula de guedel	1	7,37	Brasil 2018 ³⁸
Cateter intravenoso periférico	3	2,37	Brasil 2018 ³⁸
Comadre descartável	1	8,89	Brasil 2018 ³⁸
Compressa de gaze estéril	9	0,24	Brasil 2018 ³⁸

Curativo fixador estéril para cateter periférico	3	24,00	Brasil 2018 ³⁸
Disco de eletrodo adulto	5	1,05	Brasil 2018 ³⁸
Eletrotomo de alta frequência	1	87,54	Brasil 2018 ³⁸
Equipamento pressão negativa	1	162,23	Brasil 2018 ³⁸
Equipo macrogotas sem injetor lateral	10	10,25	Brasil 2018 ³⁸
Estimulador de nervos periféricos	1	140,06	Brasil 2018 ³⁸
Extensão de pressão simples 120 cm	2	3,15	Brasil 2018 ³⁸
Extensão PVC com conexão látex estéril	1	7,02	Brasil 2018 ³⁸
Filtro misto (hidrofóbico/higrofóbico)	1	19,00	Brasil 2018 ³⁸
Fio cirúrgico	6	122,55	Brasil 2018 ³⁸
Frasco coletor de secreção	3	1,29	Brasil 2018 ³⁸
Instrumento de intubação traqueal descartável	1	40,50	Brasil 2018 ³⁸
Lâmina de bisturi descartável	1	0,21	Brasil 2018 ³⁸
Luva cirúrgica	5	0,95	Brasil 2018 ³⁸
Luva procedimento não estéril-media cx. (100 UN).	7	97,51	Brasil 2018 ³⁸
Máscara facial almofadada com válvula	1	13,40	Brasil 2018 ³⁸
Seringa descartável	20	6,78	Brasil 2018 ³⁸
Surgicel	1	3,38	Brasil 2018 ³⁸
Torneirinha 3 vias descartável	1	4,03	Brasil 2018 ³⁸
ACOMPANHAMENTO PÓS-CIRURGICO			
Em consultório (no horário normal ou preestabelecido)	20	2.092,80	AMB 2016 ³⁵
TSH	20	838,86	AMB 2016 ³⁵

6.1.9. Análise de sensibilidade

Foi realizada a análise de sensibilidade probabilística Monte Carlo, a qual permite avaliar a incerteza no modelo e a robustez de nossos resultados. Executamos nosso modelo 100.000 vezes para estimar os custos médios e ajustamos as distribuições através de um método informal para produzir distribuições iguais para uma análise Bayesiana formal com antecedentes não informativos.

Para as análises de sensibilidade, as variáveis de custo foram ajustadas com porcentual de 20% para os limites inferiores e superiores, conforme recomendação da Associação Médica Brasileira.³⁵

6.1.10. Suposições do modelo

- Não foram considerados realizações de testes anteriores, bem como seus custos.
- As probabilidades de realização entre os testes diagnósticos são iguais.

6.2. Análise de custo-efetividade – Resultados

6.2.1. Resultados determinísticos do caso-base

A análise determinística do exame diagnóstico baseado na associação de PAAF + TMP-MicroRNA (não dominado) é superior a utilização do PAAF de forma isolada (absolutamente dominado) quando consideramos o limiar de disposição a pagar por cada unidade de benefício (p. ex. resultados verdadeiros) igual a R\$ 5.000,00. Foi verificado que o uso de PAAF associado a TMP-MicroRNA apresenta redução do custo de R\$ 372,41 e uma efetividade incremental de 9% quando comparado ao PAAF de forma isolada. O uso do PAAF de forma isolada é dominado pelo uso de PAAF + TMP-MicroRNA.

Supõe-se neste estudo, uma disposição a pagar R\$ 5.000,00 para cada caso diagnosticado. Ressalta-se que esse valor é ainda inferior ao atualmente praticado na linha de cuidado estudada. Afinal, o tratamento vigente para esses pacientes consiste na realização dos outros testes diagnósticos (Tabela 3).

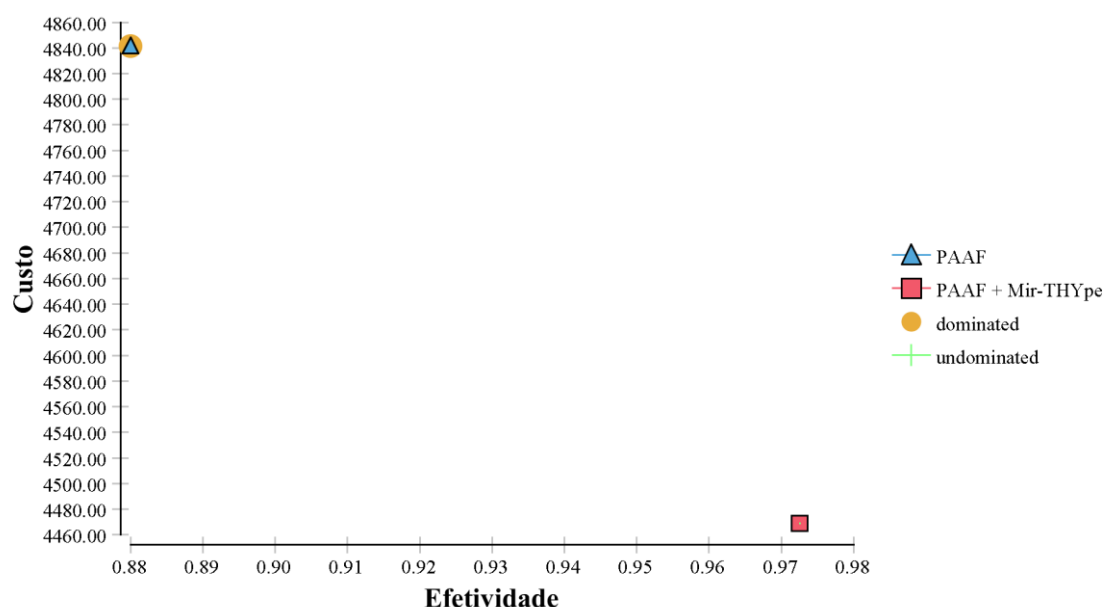


Figura 2. Análise de custo-efetividade.

Tabela 4. Resultados da análise de custo-efetividade (caso-base).

Tratamento	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade Incremental	Custo-efetividade Incremental	NMB	Custo-efetividade	Conclusão
PAAF + TMP-MicroRNA	4.469,01		0,97	-		530,99	4.595,29	Não dominado
PAAF	4.841,42	372,41	0,88	- 0,09	- 4.025,21	158,58	5.501,62	Dominado

6.2.2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 100.000 alterações das variáveis e considerando todos os limiares de disposição a pagar, o diagnóstico baseado no PAAF + TMP-MicroRNA se torna a primeira opção de escolha independentemente do limiar de disposição a pagar (Figura 3).



Figura 3. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

A Figura 4 demonstra todas as relações de custo e efetividade realizadas pelos exames diagnósticos comparados. A qual permite avaliar que a relação entre estes indicados pelo PAAF + TMP-MicroRNA estão concentradas no quadrante inferior direito (maior efetividade e menor custo), enquanto o PAAF isolado está distribuído entre o quadrante superior esquerdo (menor efetividade e maior custo).

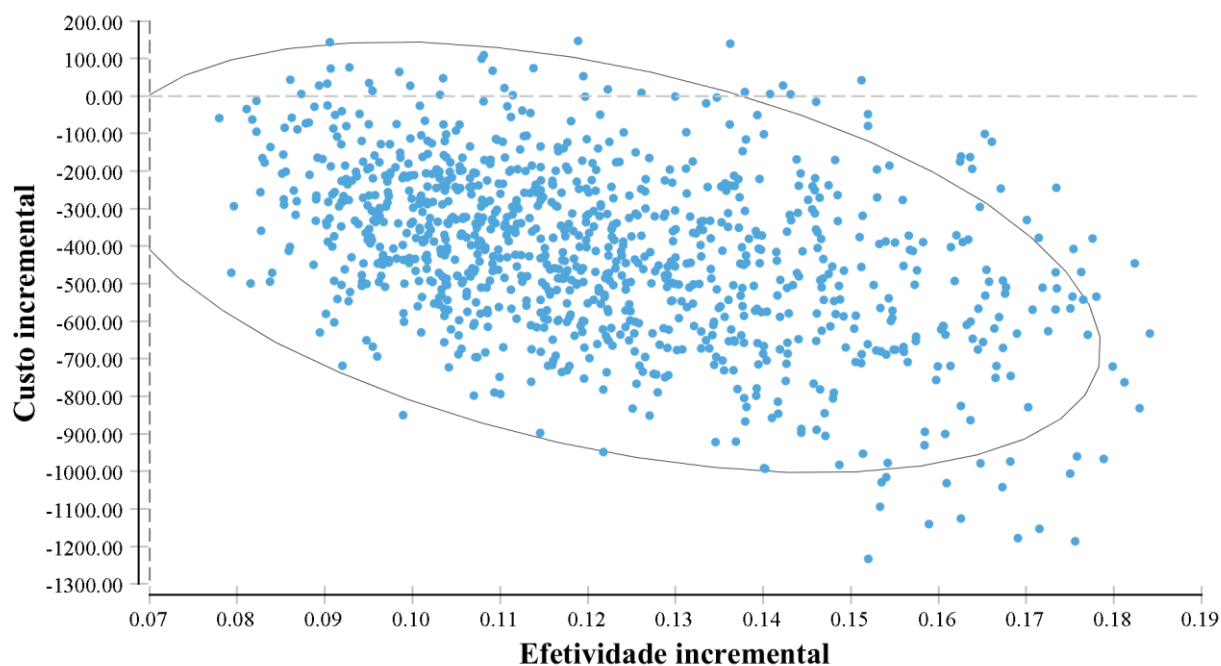


Figura 4. Razão custo-efetividade incremental PAAF + TMP-MicroRNA *versus* PAAF.

6.2.3. Conclusões sobre análise de custo-efetividade

Foi verificado que o PAAF + TMP-MicroRNA é custo-efetivo em relação ao PAAF de forma isolada, independentemente do limiar de disposição a pagar.

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.