



**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**

**Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos**

**Gerência Geral de Regulação Assistencial**

**Gerência de Assistência à Saúde**

**Teste molecular por perfil de microRNAs em nódulos de tireoide -  
Classificação de nódulos de tireoide**

**Elaborado por:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA

**Porto Alegre/Rio Grande do Sul**

**Abril/2020**

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	1
LISTA DE FIGURAS .....	4
LISTA DE QUADROS.....	5
LISTA DE TABELAS .....	6
LISTA DE ANEXOS.....	7
1 APRESENTAÇÃO .....	8
2 RESUMO EXECUTIVO.....	9
3 CONDIÇÃO CLÍNICA .....	11
3.1 ASPECTOS CLÍNICOS, ASSISTENCIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS .....	11
4 PREVALÊNCIA.....	14
5 INCIDÊNCIA.....	15
6 MORTALIDADE .....	16
6.1 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA .....	16
6.2 PUNÇÃO ASPIRATIVA COM AGULHA FINA (PAAF) .....	18
6.3 OPÇÕES DE DIAGNÓSTICO PARA PAAF INDETERMINADO.....	20
6.4 TESTES MOLECULARES.....	21
7 PERGUNTA DE PESQUISA (“QUESTÃO PICO”).....	24
8 POPULAÇÃO.....	24
9 TECNOLOGIA.....	25
10 TECNOLOGIA COMPARADORA.....	25
11 DESFECHOS .....	25

12	METODOLOGIA PARA BUSCA E ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS .....	26
12.1	ESTRATÉGIAS DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS .....	26
12.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS .....	27
12.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS.....	27
12.4	FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS .....	27
13	RESULTADOS .....	28
13.1	RESULTADOS DA BUSCA.....	28
13.2	CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO INCLUÍDO .....	28
13.3	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DO ESTUDO SELECIONADO .....	32
13.4	SÍNTESE DE RESULTADOS E QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA POR DESFECHO.....	33
14	SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO .....	33
15	ANÁLISE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	35
16	ANÁLISE DA AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	41
17	ASPECTOS DE IMPLEMENTAÇÃO.....	46
18	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	46
19	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÃO .....	49
20	REFERÊNCIAS.....	50
21	ANEXOS.....	54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

18F-FDG PET/CT: tomografia de emissão de pósitrons/tomografia computadorizada usando o análogo de glicose flúor-18 fluorodeoxiglucose

99mTc-MIBI: cintilografia da tireoide

AIO: análise do impacto orçamentário

AMB: Associação Médica Brasileira

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil)

ATA: *Associação Americana da Tireoide (American Thyroid Association)*

ATS: Avaliação de Tecnologia em Saúde

AUS/FLUS: Atipia de lesão da tireoide citologicamente indeterminada/lesão folicular de significado indeterminado

Bethesda: Sistema Bethesda para Notificação de Citopatologia da Tireoide

BTA: Diretrizes da Associação Britânica da Tireoide para o tratamento do câncer de tireoide (*British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer*)

CADTH: Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias em Saúde (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)

CB: Biópsia do tipo *core biopsy*

CDT: Câncer diferenciado de tireoide

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

CT: Câncer de tireoide

DATASUS: departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil

DOR: *diagnostic odds ratio*

FDA: Agência de Alimentos e Medicamentos (Estados Unidos) (*Food and Drug Agency*)

FN: neoplasia folicular

*Health Canada*: Agência de Saúde do Canadá

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICCRTC: Consenso Italiano para a Classificação e Notificação da Citologia da Tireoide (*Italian Consensus for the Classification and Reporting of Thyroid Cytology*)

INCA: Instituto Nacional de Câncer

INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde (Portugal)

miRNA: microRNA

mir-THYpe®: teste molecular por perfil de microRNA a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real

NCCN: Rede nacional de câncer (Estados Unidos) (*National Comprehensive Cancer Network*)

NICE: Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (Inglaterra) (*National Institute for Health and Care Excellence*)

PAAF: punção aspirativa com agulha fina

PBAC: Comitê Consultivo para “Benefícios Farmacêuticos” (Austrália) (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)

PCR: reação em cadeia de polimerase (*polymerase chain reaction*)

PET/CT: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (*positron emission tomography – computed tomography*)

PET: tomografia por emissão de pósitrons

PTC: parecer técnico científico

RCBP: Registros de Câncer de Base Populacional

RCEI: razão de custo efetividade incremental

RT-PCR: reação em cadeia de polimerase (*polymerase chain reaction*) em tempo real

SMC: Associação sobre Medicamentos Escocês(Escócia) (*Scottish Medicines Consortium*)

SSS: Sistema de Saúde Suplementar

TGA: *Therapeutic Goods Administration* (Austrália)

TMP-MicroRNA: teste molecular por perfil de microRNA

TS: ThyroSeq

TSv2: ThyroSeq de última geração

US: Ultrassonografia de alta resolução

VPN: Valor preditivo negativo

VPP: Valor preditivo positivo

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1:</b> Esquema da conduta preconizado para paciente com nódulo de tireoide. <sup>(13)</sup> .....	23
<b>FIGURA 2:</b> Esquema da conduta preconizado para paciente com nódulo de tireoide com inserção do teste molecular.....	23
<b>FIGURA 3:</b> Fluxograma da seleção das evidências.....	29
<b>FIGURA 4:</b> Modelo conceitual adotado pelo demandante. ....	35
<b>FIGURA 5:</b> Razão de custo-efetividade incremental (rcei) de tmp-microrna comparada com paaf isolado (do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante). ....	37



## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1:</b> Sinais e história clínica de risco que auxiliam na avaliação de risco para malignidade. <sup>(13)</sup> .....	17
<b>QUADRO 2:</b> Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO).....	24
<b>QUADRO 3:</b> Estratégia de busca e resultados para revisões sistemáticas/metanálises (RS/MA).....	26
<b>QUADRO 4:</b> Estratégia de busca e resultados para estudos primários. ....	27

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1:</b> Taxas de sobrevivência em 5 anos de câncer de tireoide. ....	13
<b>TABELA 2:</b> Características do estudo primário incluído. ....	30
<b>TABELA 3:</b> Elementos utilizados para avaliar RCEI. ....	37
<b>TABELA 4:</b> Parâmetros propostos para o modelo novo conceitual. ....	40
<b>TABELA 5:</b> Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário. ....	41
<b>TABELA 6:</b> Dinâmica de mercado proposta. ....	42
<b>TABELA 7:</b> Resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada. ....	42
<b>TABELA 8:</b> Nova análise de impacto orçamentário. ....	44
<b>TABELA 9:</b> Impacto orçamentário total (considerando os valores mínimos e máximos de <i>market share</i> ). ....	45
<b>TABELA 10:</b> Impacto incremental (considerando os valores mínimos e máximos de <i>market share</i> ). ..	45

## LISTA DE ANEXOS

**ANEXO I:** QUADAS-2 preenchido.....54

**ANEXO II:** Fluxograma para graduação da qualidade da evidência <sup>(40)</sup> .....57

**ANEXO III:** Planilhas excel aio ans preenchidas.....58

## **1 APRESENTAÇÃO**

Esse parecer técnico científico (PTC) se refere à proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à acurácia, a avaliação econômica e ao impacto orçamentário do “teste molecular a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real”, para “classificação de nódulos de tireoide com punção aspirativa com agulha fina (PAAF) com resultado indeterminado”, visando a avaliar sua incorporação no Rol.

## 2 RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Teste molecular a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real.

**Indicação:** Classificação de nódulos de tireoide.

**Introdução:** Um nódulo tireoidiano é definido como uma lesão distinta na glândula tireoide radiograficamente diferente do tecido circundante e, na sua grande maioria, é benigno (> 90%). Os nódulos tireoidianos são comuns, sendo a maioria de baixo risco e podendo ser efetivamente tratados. As mulheres são mais propensas do que os homens a ter nódulos; indivíduos mais velhos têm mais nódulos que os mais jovens. A importância clínica dos nódulos tireoidianos reside na necessidade de excluir o câncer tireoidiano, que ocorre em 7% a 15% dos casos. Diante da detecção de um nódulo tireoidiano, história clínica completa e exame clínico cuidadoso deverão ser realizados. Além disso, a dosagem de TSH deve ser solicitada na avaliação inicial do nódulo tireoidiano. Ainda, a avaliação inicial de um nódulo de tireoide deve incluir avaliação ultrassonográfica, que norteia a decisão para realização da punção aspirativa com agulha fina (PAAF). A PAAF tem a capacidade de triar pacientes com lesões benignas e malignas, definindo assim o manejo clínico e/ou cirúrgico ideal. No entanto, aproximadamente 20% a 25% dos resultados da PAAF, são considerados como indeterminado. A lobectomia unilateral (hemitireoidectomia) é o padrão ouro para a obtenção de um diagnóstico definitivo nesses casos. Existem outras opções para diferenciar nódulos malignos e benignos da tireoide com PAAF indeterminada, mas todos com limitações. Dentre esses, estão os “testes moleculares”. A tecnologia em avaliação - teste molecular a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real - entraria no momento em que avaliação diagnóstica feito por PAAF fosse indeterminado, evitando assim o procedimento cirúrgico para retirada do nódulo, nos casos em que o teste for negativo para malignidade. Em relação à cobertura no rol de procedimentos da ANS, estão incluídos ultrassonografia, PAAF e lobectomia.

**Pergunta:** Qual a acurácia diagnóstica do teste molecular a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real para o diagnóstico de malignidade em nódulos de tireoide com PAAF indeterminado por exame citológico?

**Evidências científicas:** A partir da busca realizada por revisões sistemáticas e metanálises nas bases Pubmed e Cochrane Library foram obtidos 13 resultados. A busca por estudos primários no Pubmed resultou em uma referência. Também foi localizada uma referência no site do fabricante da tecnologia, sendo a mesma já localizada na base Pubmed na busca por estudos primários. Aplicados os eixos norteadores da pergunta PICO, critérios de inclusão e exclusão houve a seleção de apenas

um artigo para ser analisado com relação aos aspectos metodológicos e qualidade geral da evidência. Tratou-se de uma análise retrospectiva, abrangendo um período em torno de 5 anos, com amostras de pacientes submetidos a PAAF com resultado indeterminado e submetidos a tireoidectomia total ou parcial, na qual foram utilizadas para realização desenvolvimento e validação do teste índice. No conjunto de treinamento o teste alcançou sensibilidade de 89,7%, especificidade de 92,3%, valor preditivo negativo de 90,0% e valor preditivo positivo de 92,1%. No conjunto de validação o teste atingiu sensibilidade de 94,6%, especificidade de 81,0%, valor preditivo negativo de 95,9% e valor preditivo positivo de 76,1%. O estudo foi analisado de acordo com a ferramenta QUADAS-2, sendo que a qualidade metodológica como foi considerada "em risco de viés" e "com preocupações em relação à aplicabilidade", não sendo possível concluir pela boa qualidade metodológica.

**Avaliação econômica:** Foi utilizado pelo demandante um caso-base genérico, representativo da saúde suplementar como um todo. Em relação ao modelo apresentado, tratou-se de um modelo determinístico, do tipo de Markov. O modelo desenvolvido apresentou, no entanto uma série de deficiências, dentre as mais relevantes encontraram-se as seguintes: observou-se uma inconsistência do horizonte temporal; não ficaram claros quais os desfechos foram considerados para a análise econômica; não houve descrição da forma como foi realizada a análise de sensibilidade; em relação à árvore de decisão, como comparador da utilização do TMP-MicroRNA, deveria ser adotado o padrão ouro diagnóstico, ou no caso da inexistência de um único padrão-ouro, aquele mais apropriado na situação, o que não ocorreu. Em síntese, a análise da avaliação econômica apresentado pelo demandante não foi adequada, pecando em aspectos essenciais, não tendo sido possível aceitar as conclusões apresentadas no documento.

**Avaliação de impacto orçamentário (AIO):** O cálculo do impacto orçamentário apresentado pelo demandante caracterizou-se, segundo este por: usar como perspectiva da análise de impacto orçamentário a do Sistema de Saúde Suplementar; o horizonte temporal do caso-base foi de 5 anos; a população foi estimada com base em dados secundários. Em relação às suposições adotadas foi dito, que estas seriam as mesmas do modelo de custo-efetividade. Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário, a qual concluiu que a introdução do exame no mercado gerará um custo suplementar para o SSS entre R\$ 172 103,25 e R\$ 642 518,80 ao longo de 5 anos de adoção.

**Experiência internacional:** Vários países e suas organizações (Estados Unidos, Alemanha, Itália, Reino Unido, Coreia) produziram diretrizes abrangentes e bem pesquisadas para o gerenciamento de nódulos da tireoide e/ou câncer de tireoide e mencionam que os testes moleculares podem ser úteis, mas as evidências atualmente são muito fracas para fazer recomendações específicas. Pela busca realizada sobre a situação regulatória do teste molecular em avaliação não foi encontrado registro do

mesmo nas agências reguladoras do Brasil (ANVISA), dos Estados Unidos (FDA), do Canadá (*Health Canada*) e da Austrália (TGA). Pela busca realizada sobre recomendações das agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde internacionais (NICE/Inglaterra, CADTH/Canadá, PBAC/Austrália, SMC/Escócia, INFARMED/Portugal) não foram localizadas informações a respeito de “testes moleculares para nódulos de tireoide indeterminados”, tampouco “teste molecular a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real para nódulos de tireoide indeterminados”.

**Considerações Finais:** Os testes moleculares para diagnóstico de nódulos de tireoide com PAAF indeterminado trazem uma perspectiva relevante para evitar cirurgias desnecessárias no manejo de nódulos de tireoide. Entretanto, ainda há lacunas de conhecimento sobre as translocações gênicas em câncer de tireoide, além de resultados incertos sobre a validação dos testes na prática clínica, que devem ser transpostas para o estabelecimento do real papel dos mesmos no gerenciamento clínico dos nódulos de tireoide. Em relação ao “teste molecular a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real” a evidência científica da literatura é escassa, havendo apenas um artigo localizado sobre o seu desenvolvimento e validação. Em relação à qualidade metodológica do estudo observaram-se algumas limitações, com risco de vieses e preocupações em relação à aplicabilidade. Ainda há necessidade de mais estudos clínicos com delineamentos prospectivos para definição da validade do teste. No contexto da avaliação econômica e de impacto orçamentário os relatórios apresentados pelo demandante não foram considerados satisfatórios. Sendo assim, recomenda-se que seja feita pelo demandante uma revisão completa do estudo de avaliação econômica apresentada e, a partir disso, possa ser feito os cálculos de impacto orçamentário.

### 3 CONDIÇÃO CLÍNICA

#### 3.1 ASPECTOS CLÍNICOS, ASSISTENCIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS

Um nódulo tireoidiano é definido como uma lesão distinta na glândula tireoide radiograficamente diferente do tecido circundante.<sup>(1, 2)</sup> A grande maioria dos nódulos tireoidianos é benigna (> 90%), e cânceres pequenos podem nunca vir a causar problemas para um paciente

individual. No entanto, a descoberta de uma “massa” é um dos eventos mais geradores de ansiedade para um paciente individual. <sup>(3)</sup>

Algumas lesões palpáveis podem não corresponder a anormalidades radiológicas distintas, quando for esta a situação, tais anormalidades não atendem à definição estrita de nódulos da tireoide. Nódulos não palpáveis detectados por exames de imagem são denominados nódulos descobertos incidentalmente ou 'incidentalomas'. Os nódulos não palpáveis têm o mesmo risco de malignidade que os nódulos palpáveis confirmados por ultrassonografia. <sup>(2)</sup>

Geralmente, apenas nódulos > 1 cm devem ser avaliados, pois possuem maior potencial de serem cânceres clinicamente significativos. Ocasionalmente, pode haver nódulos < 1 cm que exijam avaliação adicional devido a sintomas clínicos ou linfadenopatia associada. Em casos muito raros, alguns nódulos < 1 cm não possuem esses sinais de alerta clínico e ultrassonográfico e, no entanto, podem causar futura morbimortalidade. Isso permanece altamente improvável e, dadas as considerações desfavoráveis de custo/benefício, as tentativas de diagnosticar e tratar todos esses pequenos cânceres de tireoide, em um esforço para evitar resultados extremamente raros, são consideradas causadoras de mais danos do que benefícios.

Em geral, a estratégia clínica norteadora reconhece que a maioria dos nódulos tireoidianos é de baixo risco, e que muitos tipos de câncer de tireoide representariam risco mínimo à saúde humana e poderiam ser efetivamente tratados. <sup>(2)</sup>

Os nódulos tireoidianos são comuns: mais da metade de todos os que vivem desenvolvem um nódulo tireoidiano em algum momento da vida. As mulheres são mais propensas do que os homens a ter nódulos e os nódulos parecem crescer com a idade, porque os indivíduos mais velhos têm mais nódulos que os mais jovens. <sup>(3)</sup> Estudos epidemiológicos demonstraram que a prevalência de nódulos palpáveis da tireoide é de aproximadamente 5% em mulheres e 1% em homens. <sup>(2)</sup>

À medida que as técnicas de imagem se tornam mais sensíveis ao encontrar lesões menores, a incidência continuará aumentando. Quando a única maneira de detectar nódulos tireoidianos era por palpação, 5% a 10% da população os possuíam. <sup>(2, 3)</sup> Agora, com imagens de ultrassonografia de alta resolução (US), de 19% a 68% dos indivíduos selecionados aleatoriamente têm pelo menos um pequeno nódulo. <sup>(2)</sup>

A importância clínica dos nódulos tireoidianos reside na necessidade de excluir o câncer tireoidiano, que ocorre em 7% a 15% dos casos, dependendo da idade, sexo, histórico de exposição à radiação, histórico familiar e outros fatores. O câncer diferenciado de tireoide (CDT), que inclui câncer papilar e folicular, compreende a grande maioria (> 90%) de todos os cânceres de tireoide. <sup>(2)</sup>



A *American Cancer Society*, com base em pessoas diagnosticadas com câncer de tireoide entre 2008 e 2014 nos Estados Unidos e agrupando em “localizada” (não há sinal de que o câncer tenha se espalhado para fora da tireoide), “regional” (o câncer se espalhou para fora da tireoide para estruturas próximas) e “distante” (o câncer se espalhou para partes distantes do corpo, como os ossos) obteve taxas de sobrevida em 5 anos de acordo com o apresentado na Tabela 1. <sup>(4)</sup>

**TABELA 1:** Taxas de sobrevida em 5 anos de câncer de tireoide.

	Taxas de sobrevida em 5 anos		
	Localizada	Regional	Distante
Câncer de tireoide papilar	Quase 100%	Quase 100%	78%
Câncer de tireoide folicular	Quase 100%	96%	56%
Câncer medular da tireoide	Quase 100%	91%	37%
Câncer anaplásico da tireoide	30%	13%	3%

Um estudo recente de base populacional do condado de Olmsted (Estados Unidos) relatou a duplicação da incidência de câncer de tireoide de 2000 a 2012 em comparação com a década anterior como inteiramente atribuível a cânceres ocultos clinicamente detectados acidentalmente em exames de imagem ou patologia. A incidência ajustada por idade para o câncer de tireoide aumentou de 7,1 por 100 000 pessoas-ano durante 1990-1999 para 13,7 por 100 000 pessoas-ano em 2000 -2012, sem mudança na mortalidade específica da doença desde 1935. <sup>(5)</sup>

Pela mais recente estimativa brasileira (2018), o câncer da tireoide é o quinto tumor mais frequente em mulheres nas regiões Sudeste e Nordeste (sem considerar o câncer de pele não-melanoma). Os carcinomas diferenciados são os tipos mais frequentes. Dentre eles estão o papilífero (entre 50% e 80% dos casos), o folicular (de 15% a 20% dos casos) e o de células de Hürthle. Existem ainda os carcinomas pouco diferenciados (cerca de 10% dos casos) e os indiferenciados (também cerca de 10%). <sup>(6)</sup>

Literatura sobre dados epidemiológicos gerados a partir da população brasileira sobre “nódulos de tireoide” são escassos e/ou limitados. Na literatura, em geral, também é possível constatar maior número de publicações epidemiológicas sobre o “câncer de tireoide” do que sobre “nódulos de tireoide”, justificado pelo caráter de malignidade da primeira. Os consensos/diretrizes/protocolos brasileiros sobre a condição clínica apresentam tais informações a partir de menor número de citações de literatura nacional. Sendo assim, em caso de ausência destes, serão descritos a seguir dados de literatura internacional.

## 4 PREVALÊNCIA

A prevalência de nódulos de tireoide é maior em mulheres do que em homens. Estudos epidemiológicos demonstraram que a prevalência de nódulos palpáveis da tireoide é de aproximadamente 5% em mulheres e 1% em homens. <sup>(2)</sup>

Nódulos tireoidianos, além de serem mais freqüentes em mulheres, também são em pessoas idosas e indivíduos com história de exposição à radiação ionizante e em áreas de deficiência de iodo. <sup>(7)</sup>

Com o objetivo de determinar a prevalência de nódulos de tireoide diagnosticados por US em mulheres na maturidade foi realizado um estudo brasileiro entre agosto de 1996 e dezembro de 1997. Foram avaliadas as pacientes do sexo feminino com idade de 40 anos ou mais que realizavam exame ultrassonográfico no Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As 207 pacientes examinadas tiveram média de idade de 54,7 anos (mediana: 53 anos com mínimo de 40 e máximo de 86 anos). Cento e vinte e três (59,4%) apresentaram tireoide normal e 82 (39,6%) tiveram alguma alteração na glândula. Alterações nodulares foram encontradas em 73 (35,3%) mulheres, e 35 (16,9%) portavam nódulos tireoidianos com 1 cm ou mais. As mulheres sem nódulos de tireoide eram mais jovens ( $53,1 \pm 10,7$  anos) que as que apresentavam nódulos tireoidianos ( $58,2 \pm 10,6$  anos),  $p=0,001$  e houve aumento do número de quaisquer nódulos ( $p=0,001$ ) ou de nódulos maior que 1 cm ( $p=0,007$ ) com o aumento da idade. Assim sendo, nódulos de tireoide são muito comuns em mulheres com 40 anos ou mais, a sua prevalência aumenta com a idade nesse grupo etário, e eles são potencialmente palpáveis (maiores que 1 cm) em 1 em cada 6 mulheres nesta faixa etária. <sup>(7)</sup>

Com relação à prevalência do câncer de tireoide em relação à gravidade foi realizado um estudo brasileiro para buscar parâmetros para diferenciar pacientes de baixo e alto risco de desenvolvimento de câncer de tireoide. Foi estudada a tireoide de 166 autópsias consecutivas e 261 tireoides que foram ressecadas cirurgicamente por doenças tireoideanas geral. Encontrados 32 microcarcinomas papilares, correspondendo a 7,8% das autópsias e 7,2% do material cirúrgico, com maior incidência entre 30 e 49 anos de idade. Ambos os sexos foram igualmente afetados: 9,3% dos homens e 8,8% das mulheres na série de autópsias e 6,2% dos homens e 7,3% das mulheres nas séries cirúrgicas. Embora bócio nodular associado tenha sido observado em 54% das autópsias e 26% das amostras cirúrgicas, enquanto a tireoidite de Hashimoto apenas no material cirúrgico (15% dos casos), não se conseguiu correlacionar o risco de malignidade com nenhuma lesão concomitante. Os menores microcarcinomas papilares apresentaram-se com maior frequência como tumores não esclerosantes, não encapsulados, sem infiltrado inflamatório ou fibrose, sugerindo que eles poderiam representar os estágios iniciais do desenvolvimento. Os dados mostraram uma frequência

relativamente alta e similar de microcarcinomas papilares em séries cirúrgicas e de autópsia, mas não demonstram fatores de risco para a evolução clínica. <sup>(8)</sup>

## 5 INCIDÊNCIA

Uma tendência de elevação na incidência do câncer de tireoide (CT) tem sido reconhecida em várias partes do mundo. Estudos recentes mostram que esta tendência tem se mantido nas últimas décadas nos EUA, no Canadá, na Europa e na Austrália. Certamente um importante fator para esta elevação é a melhoria na capacidade de rastrear malignidade em nódulos, proporcionada principalmente pela ampla disponibilidade de exames ultrasonográficos e pela facilidade da realização de citologias em material obtido por PAAF. <sup>(9)</sup>

A incidência do CT no Brasil se assemelha à descrita em outros países, embora varie consideravelmente nas diversas regiões pesquisadas. As maiores taxas de incidência apareceram no estudo de Coeli e colaboradores justamente nos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) com melhores indicadores de qualidade, mostrando que a coleta de dados influenciou as maiores incidências observada em São Paulo, no Distrito Federal e em Goiânia. <sup>(9)</sup>

Um estudo brasileiro teve como objetivo estimar a incidência de câncer de tireoide no Brasil, utilizando modelos polinomiais que levam em consideração os efeitos da idade e da coorte de nascimentos no processo de estimativa. As estimativas foram baseadas em novos casos de câncer de tireoide em nove cidades brasileiras (Manaus, Palmas, Natal, Recife, Cuiabá, Belo Horizonte, São Paulo, Porto Alegre e Curitiba) e no Distrito Federal de 1997 a 2001. Estimou-se 6 066 novos casos, dos quais 1 065 em homens e 5 001 em mulheres. As taxas de incidência foram, respectivamente, 1,16 e 5,27 por 100 000 habitantes. As taxas aumentaram com a idade em ambos os sexos, principalmente após 30 anos. <sup>(10)</sup>

Um estudo ecológico exploratório foi realizado no Brasil (2005) para avaliar a incidência e a mortalidade por CT através de análise dos dados de sete Registros de Câncer de Base Populacional e do Sistema de Informação sobre Mortalidade. Taxas de mortalidade quinquenais por CT, ajustadas para idade, foram calculadas dentro de um período de 20 anos (1980–1999) para o país como um todo. Foram calculadas taxas trienais de incidência ajustadas por idade empregando os dados disponíveis desde 1993. As taxas de mortalidade ajustadas por idade decaíram de 0,28/100 000 para 0,22/100 000 (-21%) entre os homens, e de 0,42/100 000 para 0,51/100 000 (-17%) entre as

mulheres. Entre os homens, as taxas de incidência ajustadas por idade variaram de 0,7/100 000 em Belém até 3,0/100 000 em São Paulo. Essas cidades também apresentaram a mais baixa (0,8/100 000) e a mais alta (10,9/100 000) taxas de incidência ajustada por idade entre as mulheres. A tendência de queda de mortalidade é provavelmente explicada pela melhoria do diagnóstico e do tratamento do CT ao longo do período do estudo, enquanto as variações geográficas da incidência estão provavelmente relacionadas à disponibilidade de recursos de cuidados médicos nas diferentes regiões e na qualidade dos dados dos registros de câncer. <sup>(11)</sup>

## 6 MORTALIDADE

As taxas de mortalidade no Brasil vêm diminuindo ao longo dos anos e são comparáveis às taxas de outros países. A queda de mortalidade por CT no Brasil, a exemplo do que se verifica em todo mundo pode ser atribuída à divulgação e observação de protocolos de conduta no nódulo e no câncer da tireoide, à maior disponibilidade de recursos possibilitando detecção mais precoce, seguimento mais eficaz e maior chance de rápido tratamento das recidivas e metástases. <sup>(9)</sup>

Foi realizado um estudo ecológico brasileiro sobre a mortalidade por câncer de tireoide, no período entre os anos de 2000 a 2012, tendo como base as informações concedidas pelos sistemas de informação em saúde do DATASUS e INCA. Ao longo de todo o período investigado, foi observado um total de 6 914 óbitos por câncer de tireoide, sendo 2 212 em homens, equivalendo a 32%, e 4 702 em mulheres, com um percentual de 68%. <sup>(12)</sup>

### 6.1 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Diante da detecção de um nódulo tireoidiano, história clínica completa e exame clínico cuidadoso deverão ser realizados, visando, principalmente, à definição das características do nódulo e à avaliação da presença de linfadenomegalia cervical e da função tireoidiana. Apesar da história clínica, na maioria das vezes, não ser sensível ou específica, existem alguns sintomas e/ou sinais que sugerem maior risco para malignidade (Quadro 1). <sup>(13)</sup>

**QUADRO 1:** Sinais e história clínica de risco que auxiliam na avaliação de risco para malignidade. <sup>(13)</sup>

História Clínica	Sinais clínicos
Irradiação prévia na região cervical	Nódulo de crescimento rápido
Paciente jovem (< 20 anos) ou acima de 60 anos	Nódulo de consistência endurecida e/ou irregular
Sexo masculino	Fixação no tecido adjacente
Histórico familiar de câncer de tireoide ou NEN2	Linfadenomegalia ipsilateral
Mudança de voz ou na deglutição	Paralisia da corda vocal ipsilateral

Como a avaliação clínica nem sempre é sensível para detectar uma disfunção tireoidiana, principalmente no idoso, a dosagem de TSH deve ser solicitada na avaliação inicial do nódulo tireoidiano. <sup>(13)</sup>

Ainda, a avaliação inicial de um nódulo de tireoide deve incluir avaliação ultrassonográfica, pois certos padrões sonográficos estão associados a variações riscos de malignidade e, além do tamanho dos nódulos, a decisão para punção aspirativa com agulha fina (PAAF). <sup>(14)</sup> Nódulos de alta suspeita – aqueles hipoecóicos com bordas irregulares, microcalcificações, morfologia mais alta que a larga ou extratireoidiana óbvia extensão — tem um risco de malignidade de 70% a 90%. Nódulos hipoecóicos sólidos com borda regular são nódulos de suspeita intermediária com risco de malignidade de 10% a 20%. <sup>(2)</sup>

A *American Thyroid Association* (ATA) faz uma forte recomendação para realização de punção aspirativa com agulha fina (PAAF) de nódulos de tamanho igual ou superior a 1 cm e com alta suspeita (evidência de qualidade moderada) ou suspeita intermediária (evidência de baixa qualidade) no padrão ultrassonográfico. <sup>(2)</sup>

A lobectomia unilateral (hemitireoidectomia) permanece o padrão ouro para a obtenção de um diagnóstico definitivo para uma atipia de lesão da tireoide citologicamente indeterminada/lesão folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS) ou neoplasia folicular (FN) - Bethesda III e IV. <sup>(15)</sup>

Várias organizações produziram diretrizes abrangentes e bem pesquisadas para o gerenciamento de nódulos da tireoide e/ou câncer de tireoide. A ATA publicou suas diretrizes em 2015 <sup>(2)</sup>, as diretrizes alemãs foram publicadas em 2012, os britânicos em 2014, uma revisão e adaptação coreana das diretrizes da ATA foram publicadas em 2016. A Associação Americana de Endocrinologistas, juntamente com a Associação Italiana de Endocrinologia, também em 2016 atualizou suas diretrizes publicadas anteriormente. <sup>(15)</sup>

Tem-se assim o seguinte panorama sobre as diretrizes <sup>(15)</sup>:

- Estas concordam que a decisão de se, e, como, operar lesões indeterminadas (Bethesda III-IV) não pode ser tomada apenas na citologia. Recomenda-se que fatores clínicos, como irradiação prévia do pescoço, histórico familiar, taxa de crescimento, paralisia das cordas vocais associadas e fatores ultrassonográficos, como calcificações e margens irregulares, sejam levados em consideração;
- Estas concordam que o paciente precisa se envolver na tomada de decisões e que casos difíceis podem ser discutidos em uma reunião multidisciplinar;
- Estas enfatizam que uma investigação abrangente dos nódulos da tireoide e todas as informações disponíveis devem ser levadas em consideração antes de uma decisão sobre se, e, como, operar;
- A maioria recomenda cirurgia para a neoplasia folicular (FN) (Bethesda IV), enquanto a espera vigilante pode ser uma opção em pacientes com atipia de lesão da tireoide citologicamente indeterminada/lesão folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS) (Bethesda III), na ausência de fatores clínicos e ultrassonográficos preocupantes;
- Estas concordam que o procedimento cirúrgico de escolha para lesões indeterminadas da tireoide (Bethesda III-IV) é uma lobectomia, ou seja, a remoção total (quase) total e completa de todo o lobo tireoidiano direito ou esquerdo. Em algumas circunstâncias, uma tireoidectomia total pode ser justificada; em lesões bilaterais ou com aumento significativo do lobo contralateral, se a lesão for grande, se o paciente tiver histórico familiar ou histórico de exposição à radiação ou se o paciente desejar fortemente não ser submetido a uma segunda cirurgia. A tireoidectomia total apresenta maiores taxas de complicações, mesmo quando realizadas por cirurgiões experientes; se observa que os países diferem na taxa de complicações relatada - países com baixas taxas de complicações podem tender a usar uma tireoidectomia total com mais frequência;
- Estas desaconselham o uso da seção congelada para lesões indeterminadas (AUS/FLUS/FN, Bethesda III-IV) durante a cirurgia, que geralmente são muito inespecíficas e não podem distinguir de maneira confiável nódulos malignos de benignos;
- Estas mencionam que os testes moleculares podem ser úteis, mas que as evidências atualmente são muito fracas para fazer recomendações específicas.

## 6.2 PUNÇÃO ASPIRATIVA COM AGULHA FINA (PAAF)

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) está entre as primeiras ferramentas de diagnóstico utilizadas na avaliação de nódulos tireoidianos. Tem a capacidade de triar pacientes com

lesões benignas e malignas, definindo assim o manejo clínico e/ou cirúrgico ideal. O Sistema Bethesda para Notificação de Citopatologia da Tireoide encontrou aceitação mundial. A PAAF da tireoide oferece alto valor preditivo positivo (97% a 99%), com sensibilidades e especificidades de 65% a 99% e 72% a 100%, respectivamente. No entanto, existem limitações de diagnóstico que podem levar a resultados falso-positivos e/ou falso-negativos. <sup>(16)</sup>

Os resultados da citologia dos nódulos por PAAF são padronizados de acordo com as 6 categorias do Sistema Bethesda para Notificação de Citopatologia da Tireoide <sup>(17, 18)</sup>:

- BI, não diagnóstico;
- BII, benigno;
- BIII, atipia de significado indeterminado/lesão folicular de significado indeterminado;
- BIV, neoplasia folicular/suspeito de neoplasia folicular;
- BV, suspeito de malignidade;
- BVI, malignas.

Aproximadamente 20% a 25% dos resultados do PAAF, no entanto, se enquadram em 1 das categorias BIII, BIV ou BV, associadas a uma faixa de malignidade que varia de 5% a 75%. A BV é a categoria citológica menos comum, ocorrendo em 5% a 7% das biópsias, porém devido ao risco relativamente alto de câncer (até 75%), a cirurgia diagnóstica geralmente é recomendada. <sup>(2, 18, 19)</sup> Para BIII/BIV, geralmente é necessário incorporar fatores adicionais para decidir se o nódulo requer cirurgia de diagnóstico ou se a vigilância é apropriada. As diretrizes da ATA de 2015 recomendam a repetição do PAAF, cirurgia da tireoide ou considerar o uso de testes moleculares. <sup>(2)</sup> Existe significativa variabilidade interobservadores na categoria indeterminada de PAAF da tireoide, complicando ainda mais o diagnóstico citológico inicial. <sup>(19)</sup>

Nos Estados Unidos, estima-se que mais de meio milhão de PAAF sejam realizados a cada ano e, destes, aproximadamente 100 000 são indeterminados (cerca de 5%), e esse subconjunto de nódulos da tireoide representa um alvo para maior precisão diagnóstica e uso potencialmente eficaz de testes prognósticos para ajudar na prestação de cuidados adequados estratificados por risco. <sup>(19)</sup> Não foram localizadas estimativas brasileiras sobre PAAF indeterminado.

O principal limite da PAAF da tireoide é representado por tais relatos indeterminados. Dado que apenas um em cada quatro dos nódulos tireoidianos com PAAF indeterminada é previsto como câncer, para detectar no pré-operatório aqueles nódulos tireoidianos de menor risco que não requerem cirurgia, representam um grande desafio na prática clínica. <sup>(20)</sup>

Foram propostas subclassificações de nódulos tireoidianos com PAAF indeterminado <sup>(20)</sup>:

- No Sistema Bethesda para Notificação de Citopatologia da Tireoide (*Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology* -TBSRTC): atipia de significado indeterminado/lesão folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS) (baixo risco) e neoplasia folicular/suspeita de neoplasia folicular (FN/SFN) (alto risco);
- No Consenso Italiano para a Classificação e Notificação de Citologia da Tireoide (*Italian Consensus for the Classification and Reporting of Thyroid Cytology* - ICCRTC): TIR3A (baixo risco) e TIR3B (alto risco);
- Nas Diretrizes da Associação Britânica da Tireoide para o Gerenciamento do Câncer da Tireoide (*British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer* – BTA): Thy3a (baixo risco) e Thy3f (alto risco).

As lesões de baixo risco devem geralmente ser tratadas de forma conservadora, enquanto as de alto risco devem ser tratadas para cirurgia. A confiabilidade desses sistemas foi avaliada e uma diferença real entre as categorias de baixo e alto risco foi encontrada apenas para o ICCRTC. <sup>(20)</sup>

### 6.3 OPÇÕES DE DIAGNÓSTICO PARA PAAF INDETERMINADO

Outras opções para diferenciar nódulos malignos e benignos da tireoide com PAAF indeterminada incluem realização de biópsia do tipo *core biopsy* (CB) com ultrassonografia (US), ultrassonografia de alta resolução (US), cintilografia da tireoide (99mTc-MIBI), imunocitoquímica, testes moleculares e tomografia de emissão de pósitrons/tomografia computadorizada usando o análogo de glicose flúor-18 fluorodeoxiglicose (18F-FDG PET/CT). Os resultados das duas primeiras modalidades de imagem são promissores, mas nenhuma evidência definitiva foi obtida. A imunocitoquímica é relativamente barata, amplamente disponível e com uma precisão diagnóstica moderada, mas ainda limitada para justificar a tomada de decisão cirúrgica. Os testes moleculares têm o melhor desempenho dentre estes, mas são restritos a poucos laboratórios de referência e ainda caros. <sup>(20)</sup>

A biópsia do tipo *core biopsy* (CB) é realizada com uma agulha de grosso calibre que extrai um cilindro de tecido tireoideano, sob orientação de US. A literatura apresentava resultados muito contrastantes sobre a CB sob orientação US para nódulos de tireoide, em especial porque muitos dos estudos a avaliavam em comparação com a PAAF, portanto como opção a esta última. De 2013 para cá, inúmeros estudos vêm sendo publicados, num contexto diverso: o uso da CB para casos nos quais



a biópsia de agulha fina não foi conclusiva, em casos classificados como “indeterminados” ou nos casos de III a V (classificação de Bethesda), com bons resultados. <sup>(21-24)</sup>

Dentre todas as modalidades de imagem, a 18F-FDG PET/CT poderia desempenhar um papel nesse contexto. A justificativa para o uso desse método na caracterização de nódulos tireoidianos é que muitas doenças malignas da tireoide geralmente metabolizam a glicose em uma taxa mais alta em comparação ao tecido tireoidiano normal ou a tumores benignos. Além disso, a combinação de modalidades funcionais e anatômicas de imagem usando tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET/CT) pode melhorar a precisão do diagnóstico e a localização de doenças malignas da tireoide em comparação com apenas o PET. <sup>(20)</sup>

De acordo com as diretrizes atuais, o PET 18F-FDG não é recomendado rotineiramente para a avaliação de nódulos tireoidianos com PAAF indeterminada, sendo que nenhuma evidência de alto nível é relatada para o PET/CT 18F-FDG. <sup>(2)</sup> Vários trabalhos tentaram avaliar o desempenho diagnóstico de 18F-FDG PET ou PET/CT na avaliação de nódulos tireoidianos com PAAF indeterminada e resultados heterogêneos foram encontrados por metanálises anteriores sobre esse tópico, publicadas em 2011 e 2013, limitando assim aplicabilidade dos achados desses estudos à prática clínica. <sup>(20)</sup>

Revisão sistemática com metanálise a conclusão foi de que o PET/CT com 18F-FDG provou ter uma capacidade moderada de discriminar corretamente entre nódulos malignos e benignos da tireoide. Mais estudos prospectivos avaliando seu desempenho, usando critérios padronizados de interpretação e em subgrupos de nódulos tireoidianos (de baixo e alto risco ou agrupados com base no tamanho da lesão) são necessários. Além disso, são necessários estudos comparando o desempenho diagnóstico de todas as estratégias disponíveis na avaliação de nódulos tireoidianos com PAAF indeterminada e PET/CT 18F-FDG. <sup>(20)</sup>

Portanto, dentre as opções nenhum consenso sobre a melhor estratégia a ser adotada nesse cenário foi alcançado até o momento. <sup>(20)</sup>

## 6.4 TESTES MOLECULARES

Os algoritmos atuais têm incluído opções para utilização de testes moleculares para melhorar a previsão de malignidade para nódulos tireoidianos indeterminados. Os testes moleculares emergiram como um complemento para nódulos citologicamente indeterminados, permitindo uma

estimativa mais precisa da probabilidade de malignidade e previsão pré-operatória de uma malignidade agressiva ou indolente. <sup>(19)</sup>

Após a identificação dos genes relacionados ao câncer de tireoide, as matrizes de um gene foram desenvolvidas e depois combinadas em painéis multigênicos iniciais, disponíveis para uso clínico. Esses painéis multigênicos incluíram testes para mutações BRAF V600E, BRAF K601E e RAS, bem como fusões PAX8/PPARG, RET/PTC1 e RET/PTC3. Devido ao número limitado de genes testados, os testes iniciais do painel genético não apresentaram valor preditivo negativo (VPN) elevado; assim, os nódulos BIII/BIV ainda exigiam cirurgia diagnóstica. <sup>(19)</sup>

A introdução e a acessibilidade à tecnologia de sequenciamento de nova geração permitiu a detecção simultânea de múltiplas alterações genéticas, sendo a metodologia utilizada nos testes ThyroSeq (TS) (CBLPath, Rye Brook, Nova York). O TSv2 foi o teste específico da tireoide de nova geração disponível comercialmente e detectou 72 variações, incluindo mutações pontuais, fusões e níveis de expressão de marcadores tumorais, como a calcitonina. <sup>(19)</sup>

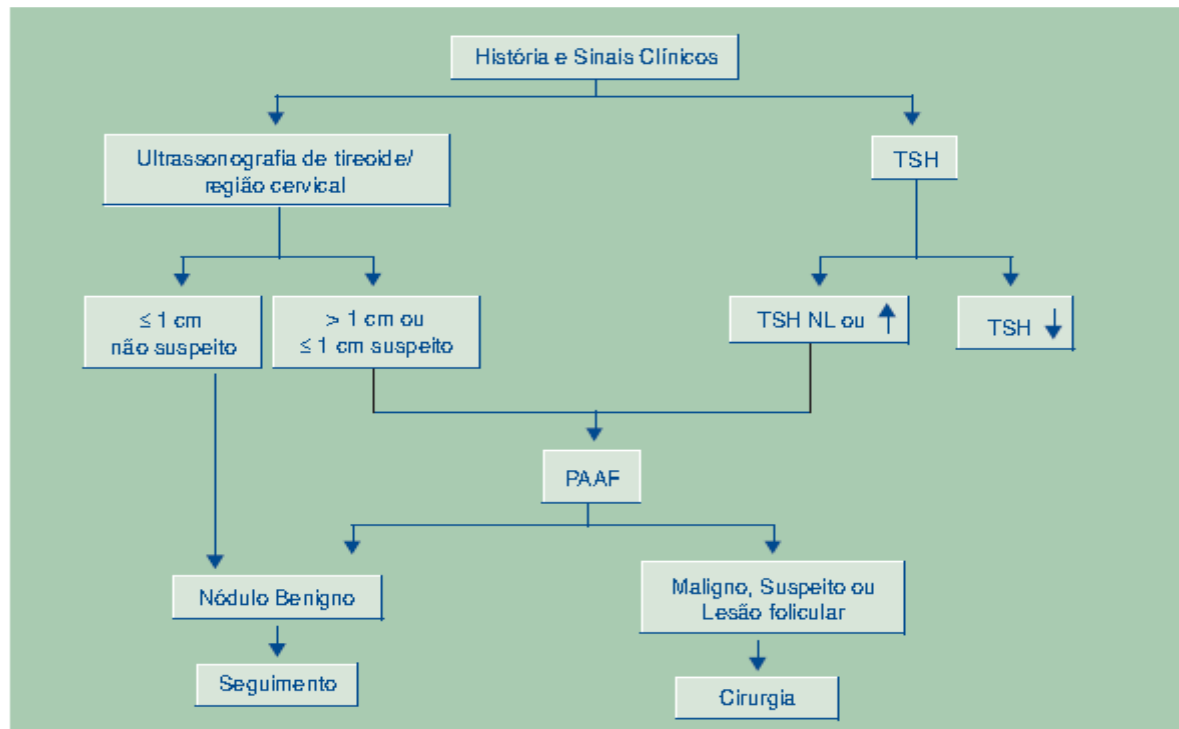
O primeiro microRNA (miRNA), o teste ThyGenX/ThyraMIR (*Interpace Diagnostics*, Parsippany, Nova Jersey) foi oferecido como um painel combinado de 7 genes e um teste de 10-miRNA e agora está disponível como um painel expandido de genes e miRNA, ThyGeNEXT/ThyraMIR. <sup>(19)</sup>

O Rosetta GX Reveal (Rosetta Genomics, Princeton, Nova Jersey) é outro painel de miRNA disponível comercialmente com 24 marcadores de tumor. <sup>(19)</sup>

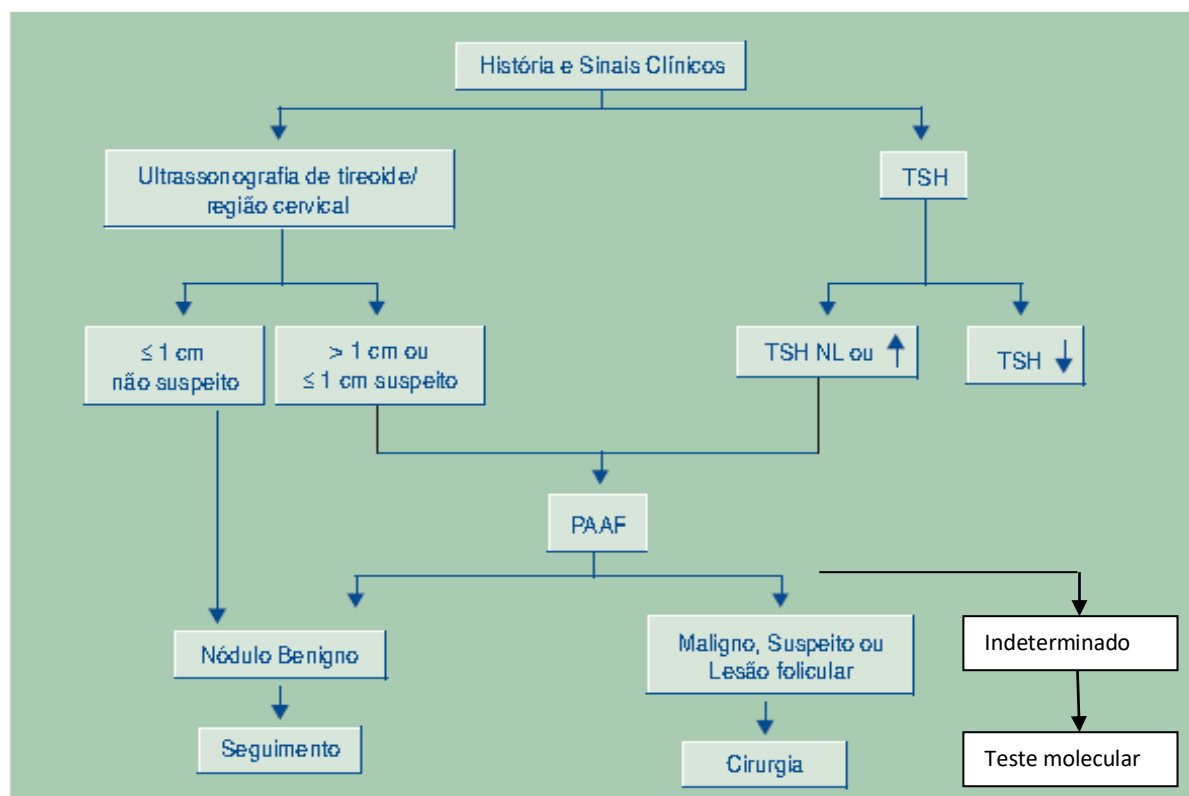
No entanto, estudos de validação têm relatado grandes variações no desempenho dos testes moleculares, sendo que seu uso tem sido descrito como fator de alteração do manejo clínico em apenas 7,9 a 8,2% dos casos, levando-se ao questionamento do impacto desses testes na prática clínica. Assim, o papel dos testes moleculares no gerenciamento de AUS/FLUS ainda precisa ser estabelecido. <sup>(15)</sup>

A Figura 1 apresenta a um esquema resumido da conduta diagnóstica para paciente com nódulo de tireoide. A Figura 2 apresenta a inserção do teste molecular.

**FIGURA 1:** Esquema da conduta preconizado para paciente com nódulo de tireoide. <sup>(13)</sup>



**FIGURA 2:** Esquema da conduta preconizado para paciente com nódulo de tireoide com inserção do teste molecular.



A tecnologia em avaliação - teste molecular a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real - entraria no momento em que avaliação diagnóstica feita por PAAF fosse indeterminada, evitando assim o procedimento cirúrgico para retirada do nódulo, nos casos em que o teste for negativo para malignidade. Maior detalhamento sobre painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real está descrito no item “10. Tecnologia”.

Em relação à cobertura no rol de procedimentos da ANS, estão incluídas neste, a ultrassonografia, a PAAF e a lobectomia.

## 7 PERGUNTA DE PESQUISA (“QUESTÃO PICO”)

Pergunta: Qual a acurácia diagnóstica do teste molecular a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real para o diagnóstico de malignidade em nódulos de tireoide com PAAF indeterminado por exame citológico?

**QUADRO 2:** Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO).

<b>População</b>	Pacientes com nódulos de tireoide classificados como indeterminados (Sistema de Bethesda classes III, IV ou V) após realização de PAAF pelo exame citológico
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Teste molecular a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real
<b>Comparações</b>	Procedimento cirúrgico (lobectomia - parcial ou total, da tireoide)
<b>Desfechos</b>	Acurácia, sensibilidade, especificidade
<b>Desenho dos estudos</b>	Estudos de validação (acurácia), revisões sistemáticas e metanálises

## 8 POPULAÇÃO

Indivíduos com suspeita de câncer de tireoide para os quais o resultado da punção com agulha fina (PAAF) foi indeterminado.

## 9 TECNOLOGIA

De acordo com o descrito no dossiê do demandante, a tecnologia consiste de um exame para a classificação dos nódulos de tireoide, através da análise do perfil de expressão de 11 microRNAs por PCR em tempo real, para os casos que apresentaram resultado indeterminado pelo exame citológico da punção aspirativa com agulha fina. 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. O material utilizado para a análise são lâminas de citologia (coletadas por Punção Aspirativa por Agulha Fina - PAAF) cujo resultado do exame citológico tenha sido “indeterminado” (Sistema de Bethesda classes III, IV ou V). Não é necessária uma nova coleta/punção, pois o exame utiliza as lâminas do material já coletado no exame citológico de rotina na investigação de nódulos tireoideanos.

Esse exame de diagnóstico molecular, cujo nome comercial é mir-THYpe®, foi desenvolvido e validado pelo startup ONKOS Diagnósticos Moleculares LTDA, em parceria com o Hospital de Câncer de Barretos, no Brasil. <sup>(25)</sup>

## 10. TECNOLOGIA COMPARADORA

A tecnologia comparadora a ser utilizada no presente parecer, será a lobectomia tireóidea (parcial ou total), por ser o padrão ouro para a obtenção de um diagnóstico definitivo para uma atipia de lesão da tireoide citologicamente indeterminada/lesão folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS) ou neoplasia folicular (FN) - Bethesda III e IV, conforme já descrito no item “6.1 Avaliação Diagnóstica”.

## 11 DESFECHOS

Os desfechos utilizados para avaliações de exames de diagnóstico compreendem aqueles relativas à avaliação de acurácia. Sendo assim, o presente parecer tem como desfechos:

- Acurácia;

- Sensibilidade;
- Especificidade.

## 12. METODOLOGIA PARA BUSCA E ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS

### 12.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS

Foram utilizadas as estratégias de busca conforme explicitado nos Quadros 3 e 4. Adicionalmente foi buscada informações a respeito da tecnologia no site do fabricante (<https://www.onkos.com.br>).

**QUADRO 3:** Estratégia de busca e resultados para revisões sistemáticas/metanálises (RS/MA).

Base	Data	Estratégia	Localizados
Pubmed	15/01/2020	("Thyroid Nodule"[Mesh] AND "Molecular Diagnostic Techniques"[Mesh]) OR ("thyroid gland"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "gland"[All Fields]) OR "thyroid gland"[All Fields] OR "thyroid"[All Fields] OR "thyroid (usp)"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "(usp)"[All Fields]) OR "thyroid (usp)"[All Fields]) AND ("follicular cancer"[All Fields] OR "follicular carcinoma"[All Fields] OR "follicular neoplasm"[All Fields] OR "follicular adenoma"[All Fields] OR "follicular nodule"[All Fields]) AND ("genetic"[All Fields] OR "genetics"[All Fields] OR "molecular"[All Fields] OR "mutation"[All Fields] OR "gene"[All Fields] OR "genes"[All Fields]) OR "mir-THYpe"[All Fields] OR ("thyroid"[All Fields] AND "Gene Expression Classifier"[All Fields]) AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	11
Cochrane Library	15/01/2020	(Thyroid Nodule) AND (Molecular Diagnostic Techniques):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	02

**Total: 13.**

**QUADRO 4:** Estratégia de busca e resultados para estudos primários.

Base	Data	Estratégia	Localizados
Pubmed	15/01/2020	((("Med Int Rev"[Journal] OR "Manag Int Rev"[Journal] OR "mir"[All Fields]) AND THYpe[All Fields]) AND ("thyroid gland"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "gland"[All Fields]) OR "thyroid gland"[All Fields] OR "thyroid"[All Fields] OR "thyroid (usp)"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "(usp)"[All Fields]) OR "thyroid (usp)"[All Fields])	01

**Total: 01.**

## 12.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS

Foram incluídos os estudos clínicos que respondessem a pergunta PICO.

## 12.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS

Foram excluídos os estudos clínicos que não respondessem a pergunta PICO.

## 12.4 FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

Para avaliação da qualidade da evidência foi utilizada a ferramenta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*), um dos mais utilizados para a avaliação dos estudos de acurácia.

Essa ferramenta foi incorporada para avaliação de tecnologias em saúde em 2003, desenvolvida para avaliar os estudos primários de acurácia diagnóstica. Consiste em um questionário de 14 itens, formulados como perguntas, cada uma das quais deve ser marcada como “sim”, “não” ou “pouco clara”. O questionário é simples e rápido para ser concluído: analisa o espectro dos pacientes, o critério de seleção, o padrão de referência, a utilização dos testes índice e de referência em todos os pacientes, a descrição detalhada dos dois testes, os vieses da progressão da doença, a interpretação dos resultados por quem não sabia do outro resultado, a aplicabilidade do teste, os estudos retirados e os resultados indeterminados. <sup>(26)</sup> Quanto maior o número de respostas negativas ou não claras, pior a qualidade do estudo. <sup>(27)</sup> Por ter recebido críticas e sugestões de melhoria houve

o desenvolvimento do QUADAS-2, uma versão mais elaborada que engloba quatro abrangentes domínios avaliados quanto ao risco de ocorrência de viés e considerações sobre aplicabilidade do teste.<sup>(28)</sup>

Como não houve nenhuma revisão sistemática/metanálise selecionada não foi necessária ferramenta para avaliação desse tipo de estudo.

## **13 RESULTADOS**

### **13.1 RESULTADOS DA BUSCA**

A partir da busca realizada por revisões sistemáticas e metanálises nas bases Pubmed e Cochrane Library foram obtidos 13 resultados. A busca por estudos primários no Pubmed resultou em uma referência. Também foi localizada uma referência no site do fabricante da tecnologia, sendo a mesma já localizada na base Pubmed na busca por estudos primários.

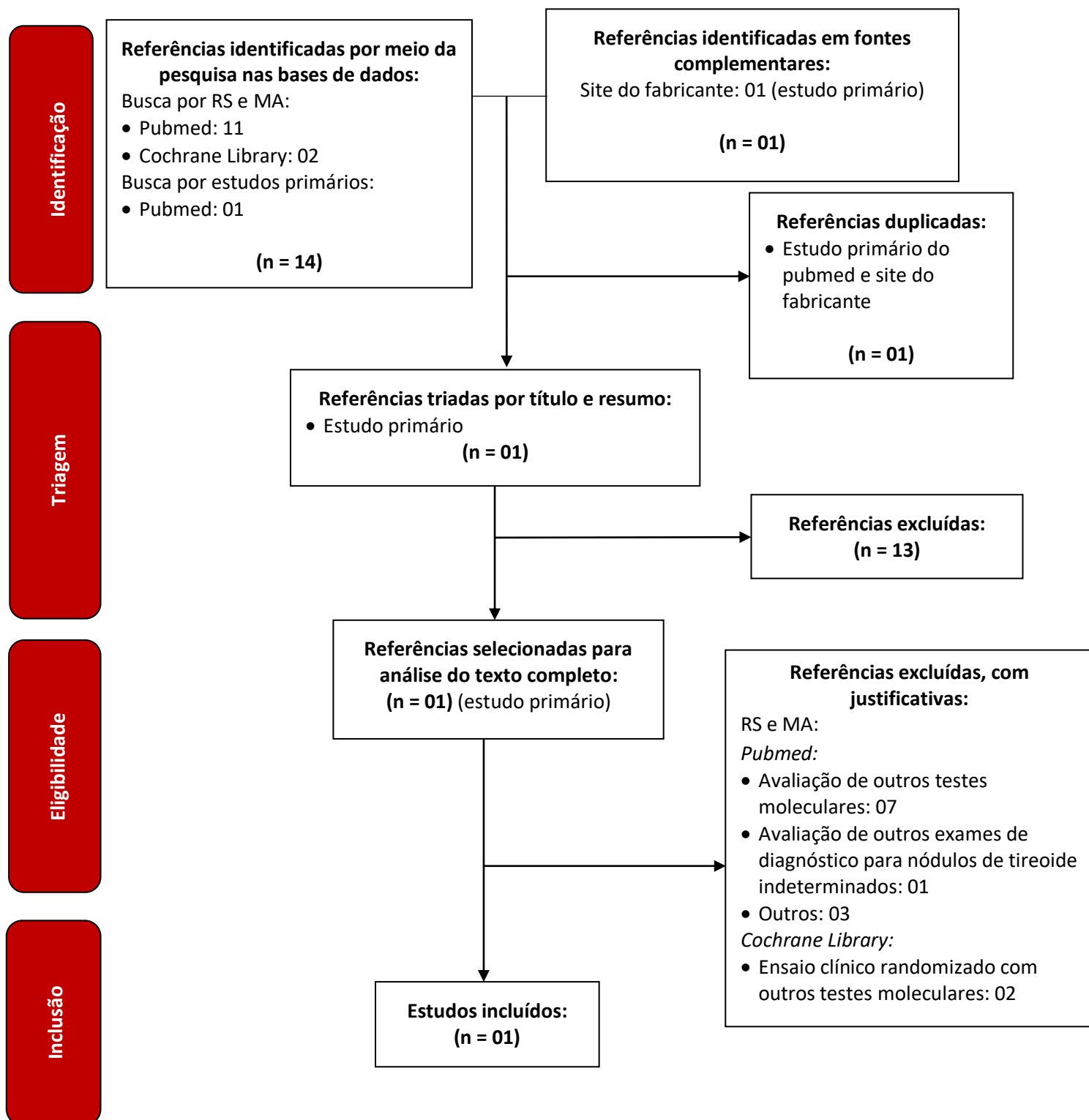
Aplicados os eixos norteadores da pergunta PICO houve a seleção de apenas um artigo para ser analisado com relação aos aspectos metodológicos e qualidade geral da evidência. A Figura 3 apresenta o fluxograma da seleção das evidências.

### **13.2 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO INCLUÍDO**

A Tabela 2 apresenta a caracterização do estudo incluído.



**FIGURA 3:** Fluxograma da seleção das evidências.



**TABELA 2:** Características do estudo primário incluído.

<b>Título (autor, ano)</b>	<i>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</i> (Santos MTD, Buzolin AL, Gama RR, Silva ECAD, Duflloth RM, Figueiredo DLA, Carvalho AL.; 2018) (29)
<b>Objetivo</b>	Desenvolver e validar um teste molecular da tireoide baseado em microRNA (miRNA) para endocrinologia de precisão (mir-THYpe®) com alta sensibilidade e alta especificidade.
<b>Desenho</b>	<p><b>Análise retrospectiva.</b></p> <p>As amostras foram obtidas no Hospital de Câncer de Barretos (para desenvolvimento e validação do teste mir-THYpe) e na UNICENTRO da Universidade Estadual do Meio-Oeste (para validação do teste mir-THYpe).</p> <p>As amostras foram testadas no Hospital de Câncer de Barretos, em um laboratório certificado de acordo com as disposições do <i>College of American Pathologists</i>, Serviço Nacional de Avaliação da Qualidade Externa do Reino Unido e Rede Europeia de Qualidade Genética Molecular.</p>
<b>Amostra</b>	<p><b>163 pacientes; 173 amostras</b></p> <p>Pacientes com nódulos tireoidianos submetidos a procedimentos de PAAF entre janeiro de 2013 e julho de 2017, dos quais a análise citopatológica classificou as amostras como "atipias de significado indeterminado/lesão folicular de significado indeterminado" (AUS/FLUS-Bethesda classe III), "neoplasia folicular ou oncocítica (célula Hürthle)/suspeita de neoplasia folicular ou oncocítica (célula Hürthle)" (FN/SFN-Bethesda classe IV) ou "suspeita por malignidade" (SUSP-Bethesda classe V) e submetidos a tireoidectomia total ou parcial.</p> <p>Todas as amostras selecionadas de citologia da PAAF foram revisadas por um segundo patologista independente (duplo-cegas). As amostras com discordância foram submetidas a revisão cega por um terceiro patologista independente.</p> <p>39 amostras benignas e 39 malignas de tireoide (indeterminada na PAAF) foram analisadas para desenvolver e treinar o algoritmo mir-THYpe.</p> <p>Para validação, foi utilizado um conjunto independente de 58 lâminas de esfregaço benignas e 37 malignas da PAAF (também classificadas como indeterminadas).</p>
<b>População (características clínicas e demográficas)</b>	<p><b>Sexo:</b> masculino 27 pacientes (16,6%); feminino 136 pacientes (83,4%)</p> <p><b>Idade (anos):</b></p> <p>&lt; 20: 6 pacientes (3,7%)</p> <p>20-54: 87 pacientes (53,4%)</p> <p>≥ 55: 70 pacientes (42,9%)</p> <p><b>Tamanho do nódulo (cm):</b></p> <p>&lt; 2: 88 pacientes (50,9%)</p>

2-4: 64 pacientes (37,0%)

> 4: 20 pacientes (11,6%)

**Estadiamento TNM:**

T1: 45 pacientes (59,2%)

T2: 23 pacientes (30,3%)

T3: 7 pacientes (9,2%)

T4: 1 paciente (1,3%)

N0: 68 pacientes (89,5%)

N1: 8 pacientes (10,5%)

M0: 74 pacientes (97,4%)

M1: 2 pacientes (2,6%)

**Agrupamento por estadiamento:**

I: 71 pacientes (93,4%)

II: 4 pacientes (5,3%)

IV: 1 paciente (1,3%)

O **estadiamento TNM** e o **agrupamento de estadiamento** se referem apenas a amostras malignas (conjunto de treinamento, 39; conjunto de validação, 37).

Não foi possível recuperar o tamanho do nódulo de uma amostra (Bethesda classe IV, benigna, bócio colóide) do conjunto de validação.

Intervenção	Algoritmo mir-THYpe®.
	<p>A extração total de RNA de amostras criopreservadas foi realizada usando o sistema automatizado QIAAsymphony (QIAGEN, Hilden, Alemanha), utilizando o protocolo de extração por enriquecimento de microRNA.</p>
	<p>O RNA total das lâminas de esfregaço de citologia da PAAF (coradas pelos métodos de Papanicolaou, Giemsa ou Diff-Quik) foi realizado com o protocolo de reagente TRIzol (Thermo Scientific, Waltham, MA).</p>
	<p>A quantificação do RNA total extraído foi realizada usando o equipamento Qubit 2.0 (Thermo Scientific, Waltham, MA).</p>
	<p>Todas as etapas foram realizadas de acordo com as instruções do fabricante.</p>
Comparador	Análise citológica da PAAF e o relatório pós-cirúrgico final.
	<p>A amostra foi incluída no estudo apenas se o relatório de citologia da PAAF e</p>

	outras características, como tamanho e localização, correspondessem ao nódulo descrito no relatório final de patologia cirúrgica.
<b>Desfechos/aferição</b>	O desempenho da árvore do algoritmo mir-THYpe® foi avaliado de acordo com o valor preditivo negativo (VPN), valor preditivo positivo (VPP), sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança negativa e positiva, precisão e área sob a curva.
<b>Resultados/medidas de efeito por desfecho</b>	No conjunto de validação, o teste mir-THYpe® atingiu sensibilidade de 94,6%, especificidade de 81,0%, valor preditivo negativo de 95,9% e valor preditivo positivo de 76,1%.
<b>Qualidade metodológica do estudo (QUADAS-2)</b>	"Em risco de viés" e "preocupações em relação à aplicabilidade"

### 13.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DO ESTUDO SELECIONADO

O único estudo selecionado <sup>(29)</sup> tratou-se de uma análise retrospectiva, abrangendo um período em torno de 5 anos, com amostras de pacientes submetidos a PAAF com resultado indeterminado e submetidos a tireoidectomia total ou parcial, na qual foram utilizadas para realização desenvolvimento e validação do teste índice.

Análises retrospectivas tendem a possuir mais problemas metodológicos, por não serem concebidos por rígidos critérios e nem sempre possuírem registros das informações de forma adequada. Nesse estudo os pacientes já tinham realizado o padrão de referência retrospectivamente e a avaliação do teste índice foi realizada prospectivamente.

As amostras utilizadas não foram nem consecutivas nem aleatórias. Dentro do período analisado houve a realização de 1 205 PAAF + tireoidectomia. Duzentos e setenta e duas amostras (22,5%) foram classificadas como AUS/FLUS (Bethesda III), FN/SFN (Bethesda IV) ou SUSP (Bethesda V). Destas amostras, 60 foram excluídas devido à falta de pelo menos duas lâminas de esfregaço representativas da PAAF ou à presença de glândulas tireoidianas multinodulares para as quais a descrição do nódulo perfurado da PAAF não foi suficiente para correlacioná-la com o tecido em parafina ou tecido criopreservado disponível. Outras 20 amostras foram excluídas durante o processo de revisão de patologia, nas quais o consenso final era "benigno" (Bethesda II) ou "maligno" (Bethesda VI), e as outras 19 amostras foram excluídas devido à baixa qualidade da extração de RNA e/ou problemas de amplificação por PCR em tempo real. Esse grande número de exclusões demonstra que o estudo pode ter levado a seleção de pacientes e assim introduzido vieses.

O cegamento descrito no artigo refere-se à seleção das amostras a serem utilizadas para realização do teste índice, na qual houve a comparação entre o relatório de análise citológica da

PAAF e o relatório pós-cirúrgico final, sendo que somente foram incluídas no estudo se o relatório de citologia da PAAF e outras características, como tamanho e localização, correspondessem ao nódulo descrito no relatório final de patologia cirúrgica. Não fica claro se houve cegamento de quem analisou o resultado do teste índice e a classificação final estabelecida no padrão de referência.

A metodologia analítica do teste índice foi descrito adequadamente, de forma pormenorizada, o que leva a uma qualidade importante que deve ser levado em consideração em estudos de acurácia, que é a possibilidade de reprodutibilidade. Recomenda-se que minimamente devem ser apresentadas as características da metodologia, bem descrita de modo a permitir que novos estudos sobre o teste possam ser confiavelmente e acuradamente reproduzidos. <sup>(28)</sup>

O padrão de referência (tireoidectomia) utilizado foi de acordo com o esperado, entretanto não há descrição detalhada de como foi realizado, considerando-se ainda que procedimento não foi feito prospectivamente de forma seqüencial ao teste índice. Cabe ressaltar que apesar do padrão de referência e teste índice ter sido executado em tempos distintos, foram realizadas com a mesma amostra que se encontravam estocadas na unidade de saúde.

Dadas às considerações, não foi possível concluir pela boa qualidade metodológica do estudo. No Anexo 1 encontra-se a ferramenta QUADAS-2 preenchida de acordo com a avaliação do único estudo selecionado no presente parecer.

#### 13.4 SÍNTESE DE RESULTADOS E QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA POR DESFECHO

Devido a seleção de um único estudo não foi factível obter uma síntese de resultados com representação da qualidade geral da evidência por desfecho.

### 14. SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO

Em pesquisa realizada sobre a “situação regulatória atual da tecnologia” e “citação de recomendações das agências de ATS internacionais” obteve-se as informações a seguir.

### **Situação regulatória atual da tecnologia:**

- **ANVISA/Brasil:** realizada busca em 22/01/2020 no site "<http://portal.anvisa.gov.br/>", "produtos para saúde" > "consultas e serviços" > "produtos regularizados". A busca foi feita utilizando os termos "teste molecular a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real", "mir-Thype" "testes moleculares", "kit para diagnóstico", "PCR", "tireoide". Para nenhum dos termos foi encontrado registro do teste molecular em avaliação. Também foi feita busca pelo CNPJ do fabricante (22.203.791/0001-90) e nenhum produto registrado foi localizado.
- **FDA/Estados Unidos:** realizada busca em 23/01/2020 no site "<https://www.fda.gov/>", "medical devices" > "products and medical procedures" > "in vitro diagnostics (tests and testing)" > "in vitro diagnostic product database". A busca foi feita utilizando os termos "molecular genetic testing", "thyroid" e "RNA". Para nenhum dos termos foi encontrado registro do teste molecular em avaliação.
- **Health Canada/Canadá:** realizada busca em 23/01/2020 no site "<https://www.canada.ca/en/health-canada.html>", "drugs and health products" > "medical devices" > "marketing of drugs and medical devices" > "the drug and health product register" > "medical devices". A busca foi feita utilizando os termos "molecular testing", "thyroid" e "RNA". Para nenhum dos termos foi encontrado registro do teste molecular em avaliação.
- **TGA/Austrália:** realizada busca em 23/01/2020 no site "<https://www.tga.gov.au/>", "australian register of therapeutic goods (ARTG)". A busca foi feita utilizando o termo "thyroid testing". Não foi encontrado registro do teste molecular em avaliação.

### **Citação de recomendações das agências de ATS internacionais:**

- **NICE/Inglaterra:** realizada busca em 22/01/2020 no site "<https://www.nice.org.uk/>", utilizando o termo "thyroid nodules". Obteve-se 10 resultados, sendo que em nenhum deles foi abordado "testes moleculares para nódulos de tireoide indeterminados", tampouco "teste molecular a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real para nódulos de tireoide indeterminados".
- **CADTH/Canadá:** realizada busca em 23/01/2020 no site "<https://www.cadth.ca/>", utilizando o termo "thyroid nodules". Obteve-se 11 resultados, sendo que em nenhum deles foi abordado "testes moleculares para nódulos de tireoide indeterminados", tampouco "teste molecular a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real para nódulos de tireoide indeterminados".

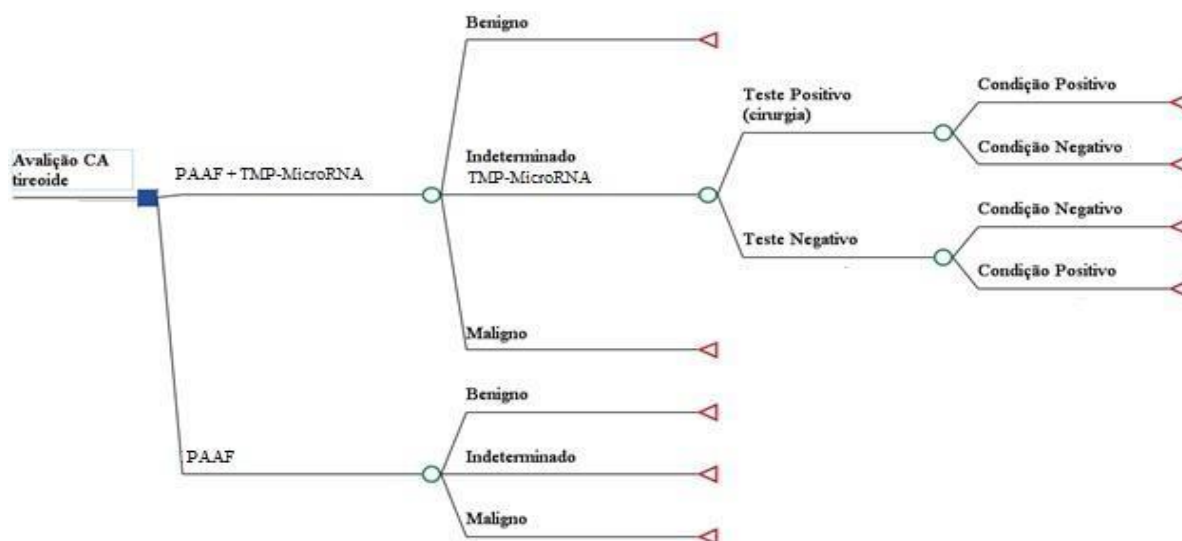
- **PBAC/Austrália:** realizada busca em 23/01/2020 no site "<https://pbac.pbs.gov.au/>", utilizando o termo "*thyroid nodules*". Não foi localizado nenhum resultado.
- **SMC/Escócia:** realizada busca em 23/01/2020 no site "<https://www.scottishmedicines.org.uk/>", utilizando o termo "*thyroid nodules*". Não foi localizado nenhum resultado.
- **INFARMED/Portugal:** realizada busca em 23/01/2020 no site "<https://www.infarmed.pt/>", utilizando o termo "*nódulos de tireoide*". Não foi localizado nenhum resultado.

## 15. ANÁLISE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A análise de custo-efetividade foi construída, segundo o demandante, a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação subsequente vai mostrar que esta afirmação não pode ser considerada integralmente verdadeira.

Foi utilizado um caso-base genérico, representativo da saúde suplementar como um todo. Em relação ao modelo apresentado, tratou-se de um modelo determinístico, do tipo de Markov, com o modelo conceitual de decisão representado na Figura 4.

**FIGURA 4:** Modelo conceitual adotado pelo demandante.



O referido modelo adotou os seguintes pressupostos:

- A população-alvo foi de pacientes com nódulos de tireoide classificados pelo sistema de Bethesda classes II, IV ou V, por citologia após realização de PAAF;
- A perspectiva adotada foi do Sistema de Saúde Suplementar;
- Comparou-se PAAF isolado (PAAF) com PAAF associado ao TMP-MicroRNA (PAAF+TMP-MicroRNA);
- Os desfechos finais foram especificidade e sensibilidade dos testes diagnósticos. A escolha foi justificada por “serem parâmetros de efetividade de exames diagnósticos que independem da prevalência da doença na população e são relativos à *performance* do método”.
- Foram considerados apenas os custos diretos dos exames e intervenções;
- Foi aplicada uma taxa de 5% de desconto para o período de acompanhamento;
- Não foram considerados realizações de testes anteriores, bem como seus custos;
- As probabilidades de realização entre os testes diagnósticos foram definidas como iguais;
- Os ciclos temporais definidos foram de 1 ano (a contar após a realização do teste diagnóstico);
- Descreve que “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;
- Para as análises de sensibilidade, as variáveis de custo foram ajustadas com percentual de 20% para os limites inferiores e superiores, conforme recomendação da Associação Médica Brasileira;
- A análise de sensibilidade utilizada foi a análise de Monte Carlo e foram realizadas 100.000 simulações;
- Os custos dos exames e procedimentos foram baseados na tabela AMB, com exceção do exame de TMP-MicroRNA que teve o custo definido pelo demandante;
- A frequência dos casos indeterminados, assim como sensibilidade e especificidade dos testes foram extraídos da literatura existente. No caso específico foi utilizado um estudo brasileiro, que testou e validou um TMP-MicroRNA produzido por uma *startup* em parceria com a instituição na qual trabalham os autores do artigo (não foi especificado no referido texto de Santos *et al* (29) qual o teste que foi avaliado. Sabe-se, no entanto, a partir das informações fornecidas pela ANS que foi o exame mir-THYpe® foi desenvolvido e validado pela *startup* ONKOS Diagnósticos Moleculares LTDA, em parceria com o Hospital de Câncer de Barretos, no Brasil, como já mencionado anteriormente neste parecer).

Como resultado da avaliação econômica realizada, o demandante encontrou uma razão de



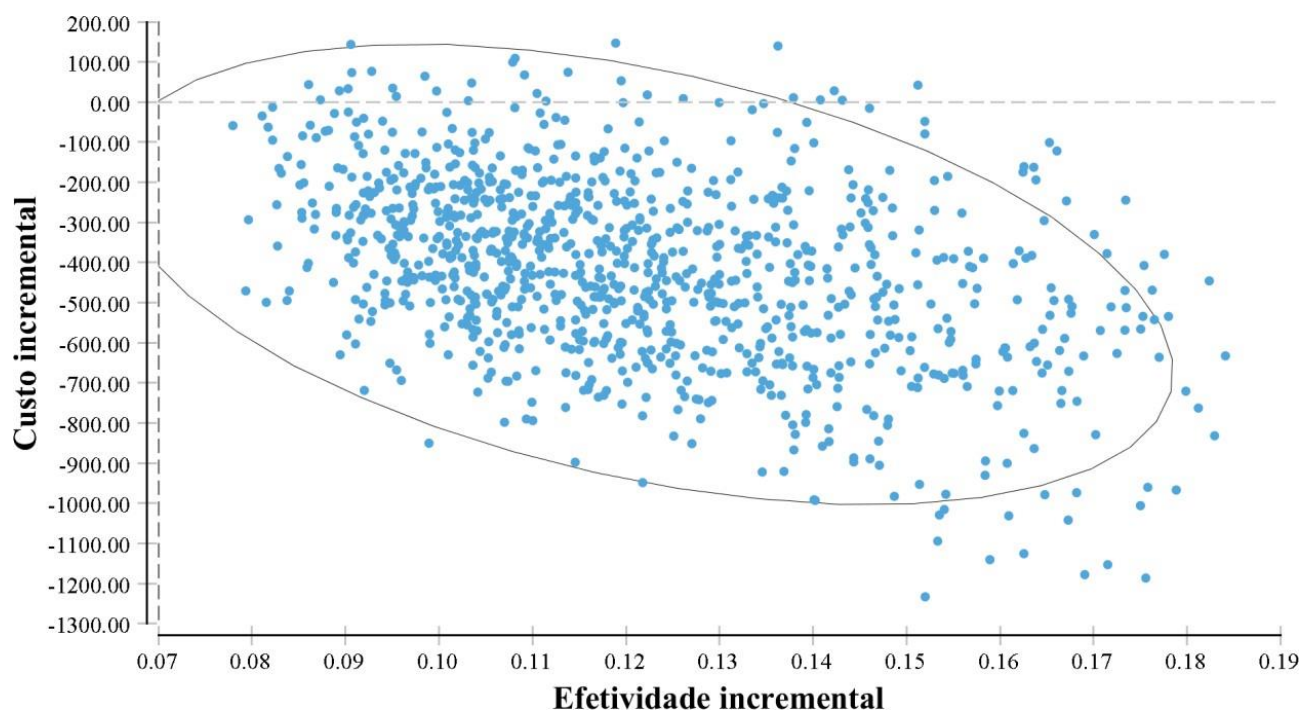
custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ - 4.025,21 (Tabela 3).

**TABELA 3:** Elementos utilizados para avaliar RCEI.

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	Custo-efetividade	RCEI
Tecnologia-Intervenção	0,97	-	4 469,01	-	4 595,29	
Comparador	0,88	- 0,09	4 841,42	372,41	5 501,62	- 4 025,21

Segundo este, a análise determinística do exame diagnóstico baseado na associação de PAAF + TMP-MicroRNA foi superior à utilização do PAAF de forma isolada quando foi considerado um limiar de disposição a pagar por cada unidade de benefício (p. ex. resultados verdadeiros) igual a R\$ 5 000,00, afirmando que foi verificado que o uso de PAAF associado à TMP-MicroRNA apresentaria redução do custo de R\$ 372,41 e uma efetividade incremental de 9% quando comparado ao PAAF de forma isolada. A representação das simulações da RCEI foi apresentada na Figura 5.

**FIGURA 5:** Razão de custo-efetividade incremental (rcei) de tmp-microrna comparada com paaf isolado (do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante).



O demandante indica que a relação entre 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). A conclusão foi que “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.”

Seguem-se os seguintes comentários em relação ao estudo apresentado pelo demandante como avaliação econômica:

- Observa-se uma inconsistência do horizonte temporal, há menção a dois intervalos diferentes, no resumo da avaliação econômica consta que este foi o "primeiro ano após realização do teste diagnóstico", o que seria uma informação mais adequada ao modelo construído e resultados apresentados. Porém, no texto completo, (como mencionamos previamente em pressupostos do modelo apresentado), está descrito que "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.". Informação esta que não parece estar correta, pois os dados informados de resultado não trazem informações de sobrevida e o modelo parece estar avaliando apenas os resultados diagnósticos das estratégias comparadas;

- O demandante afirma que foi utilizada uma taxa de desconto de 5% para custos de acompanhamento. Conforme as considerações anteriores, primeiro é preciso esclarecer qual o horizonte temporal da análise. Caso o desfecho de efetividade seja apenas "resultados verdadeiros", portanto, o seguimento é de curto prazo, não é adequado utilizar nenhuma taxa de desconto. Caso o horizonte temporal seja longo e o desfecho aferido em anos de vida, anos de vida ajustado por qualidade, ou métricas similares, caberia sim, aplicar taxa de desconto nos anos de seguimento tanto no eixo de custos como no eixo de efetividade;

- Não estão claros quais os desfechos foram considerados para a análise econômica. O demandante cita que "foram escolhidos como desfechos finais a especificidade e sensibilidade dos testes diagnósticos", porém essas informações claramente devem ser parâmetros imputados no modelo (encontram-se descritos na tabela 2 do documento de avaliação econômica do demandante, classificadas como probabilidades de transição). Esses dados são uma medida de eficácia da intervenção e não os desfechos considerados; também não está clara a métrica do eixo de efetividade. O demandante deve deixar claro quais os desfechos considerados e qual a métrica do eixo de efetividade;

- Para o braço de intervenção o demandante descreve sensibilidade e especificidade do teste de microRNA, citando duas referências; para o braço de cenário atual há descrição apenas da proporção de pacientes com cada resultado na PAAF de acordo com a classificação de Bethesda, sem dados sobre acurácia desse teste. Além de ser problemática para construção da modelagem, essa apresentação dos dados impede uma adequada comparabilidade de eficácia entre as intervenções. Recomenda-se que o demandante opte por listar as propriedades diagnósticas de ambos os testes comparados ou que opte por apresentar as proporções de resultados diagnósticos (percentual de pacientes com resultados diagnósticos benignos, malignos e indeterminados em cada braço da análise) com cada estratégia;

- Em relação à estimativa de uso de recursos e custos, o demandante apresenta uma tabela com frequência de consumo de recursos e com seus valores e fontes, que parece adequada ao contexto da análise. Porém, não fica claro como esses dados foram usados no modelo (quais nodos terminais do modelo consumiram quais recursos). Ainda, como o horizonte temporal da análise não está claro, tampouco é possível compreender qual o consumo total de recursos;

- Sobre a modelagem adotada, a escolha por realização de uma árvore de decisão poderia ser considerada adequada caso o demandante deseje avaliar desfechos intermediários de horizonte temporal breve como número de cirurgias desnecessárias, resultados diagnósticos corretos, ou caso deseje imputar aos braços terminais da árvore um desfecho de longo prazo específico calculado por fora da modelagem, por outro método analítico (por exemplo, "todos os pacientes com diagnóstico de malignidade tratados cirurgicamente terão x anos de sobrevida" ou suposições semelhantes). A árvore de decisão apresentada, no entanto, não está adequadamente construída. Pela imagem e descrição apresentadas não é compreensível quais os desfechos atribuídos a cada nodo terminal, e isso impede a adequada interpretação da análise e até mesmo críticas mais qualificadas sobre a estrutura do modelo;

- Adicionalmente, o demandante cita que "As probabilidades de realização entre os testes diagnósticos são iguais". Essa descrição não faz sentido, uma vez que não existe no modelo qual a probabilidade de realização de diferentes testes. A análise apresenta duas estratégias comparadas, e por definição em cada estratégia 100% de uma coorte hipotética é simulada, com os resultados comparados *a posteriori* para cálculo da métrica de razão de custo efetividade incremental;

- Não há descrição de como os desfechos (nem mesmo de quais desfechos) foram imputados aos nodos terminais da árvore. Não há também descrição dos intervalos das variáveis utilizados nas análises de sensibilidade, nem dos parâmetros de distribuição escolhidos;

- Ainda em relação à árvore de decisão, como comparador da utilização do TMP-MicroRNA, deveria ser adotado o padrão ouro diagnóstico, ou no caso da inexistência de um único padrão-ouro, aquele mais apropriado na situação. Tendo como população definida aqueles pacientes

com PAAF categorizada entre III e V, parece claro que TODOS os indivíduos incluídos já terão feito o PAAF. O novo teste (TMP-MicroRNA) deveria ser, portanto, comparado com o teste e conduta que se seguiriam nesta situação. Como já foi mencionado previamente no item “Opções de diagnóstico para PAAF indeterminado”, há algumas opções, adotadas entre outros aspectos, de acordo a classificação de Bethesda. De uma forma sintética as opções seriam: repetir o PAAF, observar o paciente, fazer uma “*core biopsy*” com US ou já intervir cirurgicamente realizando a lobectomia (parcial ou total) de forma sequencial. Considerado isto, um modelo alternativo utilizaria a premissa de que os subtipos indeterminados fossem considerados em conjunto, que o padrão-ouro seria a realização de lobectomia (parcial ou total). Caso o demandante optasse também, por avaliar uma opção minimamente invasiva, esta poderia ser a realização da *core biopsy* com US. As probabilidades utilizadas na sequência seriam: sensibilidade, especificidade, acurácia e DOR (*diagnostic odds ratio*), conforme Tabela 4;

**TABELA 4:** Parâmetros propostos para o modelo novo conceitual.

<b>Tecnologia</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>Especificidade</b>	<b>Acurácia</b>	<b>DOR</b>
<i>Core biopsy</i> com US*	93,6%	87,6%	89,8%	104
TMP-MicroRNA	94,6%	81%	86,3%	74,8
Lobectomia	100%	100%	100%	-

\*Referências utilizadas: 24, 29

- O demandante poderia ter optado por apresentar análise de custo-utilidade; análise que poderia ser mais adequada, uma vez que cirurgias desnecessárias seriam evitadas e consequentemente, suas potenciais complicações, assim como a consequente necessidade de utilização crônica de medicação para reposição de hormônios tireoidianos, teriam impacto na qualidade de vida dos pacientes mesmo sem afetar sobrevida;
- Por fim, embora seja apresentada uma tabela de resultados, a interpretação correta da mesma não é possível, pois a descrição da análise não permite compreender o que está sendo apresentado como "efetividade" dos cenários comparados.

Em síntese e diante do exposto, a análise da avaliação econômica apresentado pelo demandante não é adequada, pecando em aspectos essenciais, não sendo possível assim aceitar as conclusões apresentadas no documento original.

## 16. ANÁLISE DA AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar.

O cálculo do impacto orçamentário apresentado pelo demandante caracterizou-se, segundo este por:

- Usar como perspectiva da análise de impacto orçamentário foi a do Sistema de Saúde Suplementar;
- O horizonte temporal do caso-base foi de 5 anos;
- A população foi estimada com base em dados secundários. Partindo do pressuposto que 0,1% da população desenvolvem nódulos de tireoide anualmente, 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 Sistema de Saúde Suplementar - SSS) do total da população. A população elegível foi apresentada na Tabela 5;

**TABELA 5:** 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.

- O *market share* entre o PAAF + TMP-MicroRNA e a PAAF de forma isolada foi estimado a partir da expectativa de difusão da tecnologia. Foram propostos dois valores de *market share* para cada um dos 5 anos da projeção (Tabela 6);

**TABELA 6:** Dinâmica de mercado proposta.

<b>Market share por tecnologia</b>		<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
PAAF	<b>Mín.</b>	95%	90%	85%	80%	75%
	<b>Máx.</b>	80%	60%	40%	20%	20%
PAAF + TMP-MicroRNA	<b>Mín.</b>	5%	10%	15%	20%	25%
	<b>Máx.</b>	20%	40%	60%	80%	80%

- Os custos considerados na análise de impacto orçamentário foram os mesmos da análise de custo-efetividade apresentada na avaliação econômica. A análise de sensibilidade foi a mesma do modelo de custo-efetividade. As suposições foram as mesmas da análise de custo-efetividade;

- Especificamente sobre a análise de sensibilidade, o demandante afirmou que “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”. Em tempo a tabela 10 a que este se refere se encontra na avaliação de impacto orçamentário do demandante como sendo, de fato a tabela 5 daquele. Essa tabela está reproduzida abaixo na íntegra, mas aqui renumerada como Tabela 7.

**TABELA 7:** Resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada.

<b>Tecnologias</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
<b>Custos de aquisição + oportunidade (valor médio)</b>					
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
<b>Custos de aquisição + oportunidade (valor mínimo)</b>					
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
<b>Custos de aquisição + oportunidade (valor máximo)</b>					

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

Seguem-se os comentários sobre o impacto orçamentário apresentado pelo demandante:

- Não foi apresentado o modelo de regressão linear utilizado para a determinação da população para os anos de 2020 a 2024 (anos apresentados pelo demandante na análise);
- O demandante afirma que para estimar os custos diretos envolvidos utilizou a tabela AMB de 2016, sendo que desde 2018 já existe uma atualização desta. A despeito de afirmar que os custos seriam os mesmos da análise de custo efetividade, apresentada no estudo de avaliação econômica (há uma tabela de custos inserida naquele), não ficam claros os elementos considerados pelo demandante para definir o custo unitário de cada abordagem;
- Em relação às suposições adotadas foi dito mais uma vez, que estas seriam as mesmas do modelo de custo-efetividade, não foram explicitados pelo demandante a quais pontos este se referiam. Considerando que o modelo de custo-efetividade apresentado na avaliação econômica do ponto de vista técnico foi pobremente realizado, não é possível definir o quanto isto comprometeu a elaboração do impacto orçamentário;
- Para a análise de sensibilidade multivariada, apresentada na forma de tabela pelo demandante, não fica claro quais foram as variáveis incluídas na análise e não há justificativa do porque ter se utilizado faixas de variação diferentes do recomendado pelas diretrizes do MS, que são em torno de 25%;

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso. No entanto, devido ao exposto acima, não é possível uma conclusão mais apurada sobre esta imprecisão. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando-se das estimativas do IBGE sobre o crescimento populacional brasileiro, as frequências de nódulos de tireoide na população dos casos de PAAF indeterminado neste grupo e por fim de quantos destes são atendidos pelo Sistema de Saúde Suplementar.

Os custos considerados foram preço da nova tecnologia de R\$ 5 500,00, conforme o valor proposto pelo demandante para fornecê-lo. De acordo com o que foi exposto ao longo deste parecer sobre as alternativas diagnósticas para aqueles com PAAF indefinidos, adotou-se como pressuposto de abordagem padrão-ouro a tireoidectomia total e utilizou-se da tabela AMB 2018 para atribuir os



custos diretos associados a esta cirurgia. A necessidade de uso de hormônio tireóideo exógeno com uma dose diária média de 50 mcg de levotiroxina nos pacientes submetidos à cirurgia foi considerada e os custos desta seguiram a tabela CMED 2020. Adotou-se por fim, uma frequência de  $4,6 \times 10^{-5}$  pacientes que submetidos ao exame proposto pelo demandante (TMP-microRNA) teriam resultados que os levariam a realizar uma tireoidectomia. Não foram consideradas custos de possíveis complicações cirúrgicas. Estes valores estão discriminados na Tabela 8.

**TABELA 8:** Nova análise de impacto orçamentário.

Parâmetros	% ou n	Custo (R\$)	Referência(s)
População brasileira em fevereiro de 2020	211.200.000	-	IBGE*
Taxa de crescimento médio anual da população brasileira estimada, de 2021 a 2025	0,73	-	IBGE*
Frequência de indivíduos na população brasileira com PAAF indeterminado com acesso ao SSP	$4,6 \times 10^{-5}$	-	Haugen <i>et al</i> (2), INCA**, ANS***
TMP-microRNA	-	5.500,00	Demandante
Frequência estimada de TMP-microRNA positivos para neoplasia ou indeterminados	51,2%	-	Santos <i>et al</i> (29)
Tireoidectomia total	-	1.314,12	Tabela AMB 2018****
Cirurgião assistente + 2 auxiliares (tireoidectomia total)	-	2.621,00	Tabela AMB 2018****
Anestesia (geral)	-	1.043,51	Tabela AMB 2018****
Visita hospitalar pelo assistente	-	262,10	Tabela AMB 2018****
Levotiroxina de 50 mcg (caixa com 30 comprimidos)	-	10,12	Tabela CMED 2020*****

\*Dados da população brasileira em março de 2020 e estimativas de crescimento anual-IBGE, disponível em <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>, acessado em 01/03/2020.

\*\*MS/INCA/Estimativa de Câncer no Brasil, 2020. Disponível em <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>, acessado em 01/03/2020.

\*\*\*ANS, disponível em <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>, acessado em 01/03/2020.

\*\*\*\*Tabela AMB (CBHPM), ano 2018. CBHPM, Edição 2018, publicada pela AMB.

\*\*\*\*\*Tabela CMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>, valores atualizados de 02/03/2020, acessado em 01/03/2020.

O período médio de internação dos pacientes submetidos a tireoidectomia foi definido em 5 dias.



Por fim os resultados obtidos foram os seguintes:

**TABELA 9:** Impacto orçamentário total (considerando os valores mínimos e máximos de *market share*).

Período	Cenário Referência	Cenário Alternativo – Mín (com o novo exame)	Cenário Alternativo - Máx (com o novo exame)
2021	641 057,00	652 530,55	686 951,20
2022	641 057,00	664 004,10	732 845,40
2023	641 057,00	675 477,65	778 739,60
2024	641 057,00	686 951,20	824 633,80
2025	641 057,00	698 424,75	824 633,80
<b>Total</b>	<b>3 205 285,00</b>	<b>3 377 388,25</b>	<b>3 847 803,80</b>

**TABELA 10:** Impacto incremental (considerando os valores mínimos e máximos de *market share*).

Período	Mínimo	Máximo
2021	11 473,55	45 894,20
2022	22 947,10	91 788,40
2023	34 420,65	137 682,60
2024	45 894,20	183 576,80
2025	57 367,75	183 576,80
<b>Total</b>	<b>172 103,25</b>	<b>642 518,80</b>

As análises de sensibilidades realizadas (uni e multivariada) não indicaram quaisquer mudanças significativas no cenário descrito.

A conclusão é que a introdução deste exame no mercado gerará um custo suplementar para o SSS entre R\$ 172 103,25 e R\$ 642 518,80 ao longo de 5 anos de adoção. Este cenário não se altera de maneira significativa com análises de sensibilidade.

Em síntese, o estudo de impacto orçamentário apresenta questões técnicas relevantes. E com os modelos e estudos realizados pelo demandante, não é possível se chegar a este termo. Não é possível concluir se a despeito deste incremento no gasto anual, a incorporação da tecnologia se traduziria em alguma repercussão boa em termos de saúde geral deste grupo de pessoas, posto que uma fração grande dos potenciais pacientes não necessitaria de cirurgia. Porém somente poderá se dimensionar e avaliar adequadamente uma possibilidade como esta, se aspectos como uma revisão completa do estudo de avaliação econômica forem refeitos e reapresentados pelo demandante.

## 17. ASPECTOS DE IMPLEMENTAÇÃO

Nos últimos anos a reação em cadeia de polimerase (*polymerase chain reaction*) em tempo real (PCR em tempo real) emergiu como uma técnica amplamente utilizada. No diagnóstico clínico molecular pode ser utilizada para doenças infecciosas e em caracterização e diagnóstico de tumores. A utilização das tecnologias de amplificação em tempo real ainda permanece com uso limitado. <sup>(30)</sup> Em relação especificamente ao “teste molecular a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real” a evidência científica da literatura encontrada foi escassa e não levou uma conclusão favorável à sua incorporação.

No caso de exames que são incluídos por possibilitarem, por exemplo, mudanças em diagnóstico ou tratamento, frequentemente, acompanhado de um melhor direcionamento de recursos, como por exemplo, de cirurgias como a tireoidectomia. Caso esta fosse a conclusão advinda da análise do exame aqui considerado (painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real), seria fundamental definir critérios estritos para utilização do mesmo, tendo como objetivo a maximização dos benefícios advindos do uso deste. Pois para uma implementação ser bem-sucedida deve ser necessariamente pautada pela definição de diretrizes de utilização, com critérios de elegibilidade claros.

Adicionalmente, para a implementação apropriada de diretrizes seria necessária a elaboração de uma estratégia de disseminação destes critérios e recomendações entre os profissionais responsáveis pela solicitação dos exames, plano este que deveria contemplar, preferencialmente, não apenas a difusão de isolada das diretrizes para a solicitação dos exames, mas também aspectos como custo-efetividade das abordagens e alternativas existentes.

Por fim, cabe mencionar, no contexto da medicina personalizada advinda de testes genéticos, incluindo painéis gênicos, devem ter seus limites de detecção determinados de forma individual, com sensibilidade e especificidade definidas e explicitadas.

## 18. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Existem dados contraditórios na literatura com relação à utilidade clínica dos testes moleculares na redução das taxas de ressecção cirúrgica de nódulos tireoideanos indeterminados. <sup>(19)</sup> Enquanto alguns estudos constataram redução das taxas <sup>(31-34)</sup>, outros demonstraram que tais

reduções foram inferiores ao esperado <sup>(35)</sup> e raramente podem alterar a extensão da cirurgia planejada. <sup>(36)</sup> No estudo de Duick *et al* (corte transversal, utilizando o classificador genômico Afirma), aproximadamente, uma cirurgia foi evitada para cada dois testes executados em PAAFs da tireoide com citologia indeterminada. <sup>(32)</sup> Em contrapartida, o estudo de Noureldine *et al* (2016) (estudo prospectivo controlado paralelo de pacientes submetidos a testes moleculares diagnósticos de um nódulo tireoidiano antes da consulta cirúrgica), no grupo com teste molecular, o plano de manejo cirúrgico de apenas 7,9% foi alterado como resultado do teste molecular. Todos, exceto um desses pacientes, foram tratados em excesso em relação à análise histopatológica cirúrgica <sup>(36)</sup>;

- Ainda há poucos estudos que realizem uma comparação direta dos diferentes testes moleculares entre si <sup>(19)</sup>. Livhits *et al* (2018) realizaram um estudo randomizado paralelo com o objetivo de comparar o desempenho diagnóstico do *Afirma Gene Expression Classifier* (Afirma-GEC) com o do ensaio de sequenciamento ThyroSeq v2 de última geração (ThyroSeq v2). As especificidades do Afirma-GEC e ThyroSeq v2 foram de 66% e 91%, respectivamente ( $P=0,002$ ); os valores preditivos positivos de Afirma-GEC e ThyroSeq v2 foram de 39% e 57%, respectivamente. A hemitireoidectomia diagnóstica foi evitada em 28 pacientes testados com Afirma-GEC (39%) e 49 pacientes testados com ThyroSeq v2 (62%). A taxa benigna foi maior para ThyroSeq v2 (77%), *versus* Afirma-GEC (43%) <sup>(37)</sup>;

- Embora algumas mutações específicas possam ter implicações prognósticas se o câncer for confirmado na histologia, ainda não está claro se o uso do teste molecular pré-operatório para guiar o tratamento (incluindo extensão da cirurgia ou necessidade de ablação radioativa por iodo) tem um impacto benéfico nos resultados relacionados à doença <sup>(19)</sup>;

- Ainda existem anormalidades genéticas não detectadas subjacentes a alguns tipos de câncer de tireoide. Assim, os nódulos tireoidianos indeterminados de mutação ainda requerem vigilância. A história natural de nódulos negativos para mutação, ainda que citologicamente indeterminados, ainda não foi caracterizada. Os resultados positivos dos testes moleculares também precisam ser interpretados adequadamente <sup>(19)</sup>;

- Mesmo com resultados positivos em testes moleculares, nem todos os nódulos são malignos. Estudos sugerem que a interpretação incorreta dos resultados positivos pode levar ao uso excessivo da tireoidectomia total quando o teste molecular é usado <sup>(19)</sup>. Estudo retrospectivo de Noureldine *et al* (2015), teve como objetivo determinar o efeito do teste classificador de expressão gênica (GEC) no processo de tomada de decisão em pacientes com nódulos tireoidianos com indicação cirúrgica. Constatou-se que o teste GEC não afetou o processo de tomada de decisão cirúrgica em 91,6% dos pacientes. Em 146 casos, o uso do teste GEC não foi indicado clinicamente e o teste estava sendo usado em excesso em pacientes para os quais os resultados não alterariam o tratamento cirúrgico. O valor preditivo positivo do teste GEC para nódulos citologicamente indeterminados foi de 42,1% e o valor preditivo negativo foi de 83,3% <sup>(38)</sup>;

- O VPN e o VPP dos testes diagnósticos variam de acordo com a prevalência de malignidade, que é geográfica e institucionalmente variável. A classificação histológica das lesões com padrão folicular está associada a uma variabilidade interobservador e intraobservador de aproximadamente 70%, mesmo entre patologistas tireoidianos experientes, contribuindo para alguma variabilidade da prevalência <sup>(19)</sup>;

- As Diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e da ATA aconselham uma interpretação cuidadosa dos resultados dos testes dentro do contexto clínico, além de restringir seu uso a cenários em que os resultados dos testes mudariam o gerenciamento. Outros fatores além dos achados do teste molecular devem ser incorporados à tomada de decisão clínica antes do desenvolvimento de um plano de manejo operativo ou não operatório, incluindo aparência do ultrassom, tamanho do nódulo, fatores de risco existentes para malignidade e preferência do paciente <sup>(19)</sup>;

- O custo dos cuidados é uma consideração, incluindo os custos de testes moleculares, cirurgia de diagnóstico e vigilância, se os testes moleculares forem negativos. Análises de custo-eficácia (Lee *et al*, 2019; Shapiro *et al*, 2017; Wu *et al*, 2016) mostraram que, na modelagem hipotética, a economia de custos parece proporcional ao número de cirurgias de diagnóstico evitadas e à prevalência de câncer e também depende dos custos dos testes. Estudo de Balentine *et al* (2018) sugeriu superioridade da tireoidectomia em relação aos testes moleculares dos nódulos BIII/BIV, quando o custo da vigilância em longo prazo é incluído na modelagem de custo-efetividade. Os custos publicados dos testes podem variar de US\$ 1 675 (ThyGenX) a mais de US\$ 3 500 para os painéis mais abrangentes. Além disso, a menos que seja obtido durante a biópsia inicial, pode ser necessário um PAAF adicional para obter a amostra para o teste, o que implica custos e riscos <sup>(19)</sup>;

- Vargas-Salas *et al* (2018) realizou uma revisão sistemática com metanálise a fim de contribuir para um melhor conhecimento sobre os 4 testes moleculares disponíveis no mercado (Afirma-GEC, ThyGenX/ThyraMIR, ThyroSeq v2 e RosettaGX Reveal), suas características técnicas, desempenho clínico e ajudar os clínicos a tomar melhores decisões. Assim, foram abordados: a precisão teórica adequada, considerando o uso clínico pretendido do teste (regra *versus* regra) e o impacto nas decisões clínicas; a qualidade das evidências relatadas para cada teste e a precisão e eficácia dos testes após a sua utilização clínica. A busca eletrônica no banco de dados apresentou 469 resultados, sendo 26 estudos incluídos para revisão sistemática: 19 estudos para Afirma-GEC, 5 estudos para ThyroSeq v2, 1 estudo para ThyGenX/ThyraMIR e um estudo para RosettaGX Reveal. Para Afirma-GEC, um estudo foi realizado em um estágio de validação clínica e 18 em um estágio de pós-validação. O Afirma-GEC possui a maior evidência acumulada. Sensibilidade consistente (~90%) foi relatada ao comparar os estudos pós-validação com a validação clínica. No entanto, nos estudos pós-validação, a especificidade mostrou diferenças em relação à relatada no estudo de validação clínica (52%), onde a especificidade consolidada foi de 27%. Em relação à eficácia clínica, o número

de testes necessários para diagnosticar corretamente um nódulo benigno ou maligno é de 2,3, enquanto a cada 10 testes realizados, um caso de câncer seria perdido <sup>(31)</sup>;

- Recente metanálise foi publicada por Valderrabano *et al* (2019) sobre o teste molecular mais utilizado para avaliação de nódulos tireoidianos citologicamente indeterminados no Estados Unidos, o Afirmar-GEC. O objetivo do estudo foi de responder à questão “O desempenho diagnóstico de um classificador de expressão gênica (GEC) de nódulo tireoidiano no estudo de validação inicial é consistente com os resultados dos estudos de pós-comercialização?” Dos 137 títulos recuperados, 19 (13,9%) foram incluídos, compreendendo um total de 2 568 nódulos tireoidianos. Os resultados sugeriram que a coorte inicial do estudo de validação não era representativa das populações em que o GEC foi usado, questionando seu desempenho diagnóstico relatado, incluindo seu valor preditivo negativo <sup>(39)</sup>.

## 19. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÃO

Os testes moleculares para diagnóstico de nódulos de tireoide com PAAF indeterminado trazem uma perspectiva relevante para evitar cirurgias desnecessárias no manejo de nódulos de tireoide. Entretanto, ainda há lacunas de conhecimento sobre as translocações gênicas em câncer de tireoide, além de resultados incertos sobre a validação dos testes na prática clínica, que devem ser transpostas para o estabelecimento do real papel dos mesmos no gerenciamento clínico dos nódulos de tireoide.

Em relação especificamente ao “teste molecular a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real” a evidência científica da literatura é escassa, havendo apenas um artigo localizado sobre o seu desenvolvimento e validação. Em relação à qualidade metodológica do artigo encontraram-se algumas limitações, com risco de vieses e preocupações em relação à aplicabilidade. Ainda há necessidade de mais estudos clínicos com delineamentos prospectivos para definição da validade do teste. No contexto da avaliação econômica e de impacto orçamentário os relatórios apresentados pelo demandante não foram considerados satisfatórios. Sendo assim, recomenda-se que seja feita pelo demandante uma revisão completa do estudo de avaliação econômica apresentada e, a partir disso, possa ser refeito os cálculos de impacto orçamentário.

A evidência atualmente disponível sobre a acurácia do “teste molecular a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real” para diagnóstico de “pacientes com nódulos de tireoide classificados como indeterminados (Sistema de Bethesda classes III, IV ou V) após realização de PAAF pelo exame citológico” é baseada em um estudo retrospectivo, com nível de evidência baixa (conforme Anexo 2) e grau de recomendação incerto.

Com base no acima exposto, considerando aspectos da tecnologia avaliados nesse parecer, a incorporação da tecnologia no rol da ANS é:

☐ Recomendada

☒ Não recomendada

☐ Recomendada com ressalvas.

## 20. REFERÊNCIAS

1. Thomas CM, Asa SL, Ezzat S, Sawka AM, Goldstein D. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines. *Curr Oncol*. 2019;26(5):338-344.
2. Haugen BR, 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. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
3. Detweiler K, Elfenbein DM, Mayers D. Evaluation of Thyroid Nodules. *Surg Clin North Am*. 2019;99(4):571-586.
4. American Cancer Society. Disponível em <<https://www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>> Acesso em 20/12/2019.
5. Brito JP, Al Nofal A, Montori VM, Hay ID, Morris JC. The Impact of Subclinical Disease and Mechanism of Detection on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota During 1935 Through 2012. *Thyroid*. 2015;25(9):999-1007.
6. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Disponível em <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-tireoide>> Acesso em 02/06/2020.

7. Furlanetto TW, Peccin S, de O Schneider MA, et al. Prevalência de nódulos de tireóide detectados por ecografia em mulheres após os 40 anos [Prevalence of thyroid nodules in 40 years-old or old women]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2000;46(4):331-334.
8. de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endocr Pathol*. 2006;17(2):165-173.
9. Ward LS. Epidemiologia do câncer da tireóide no Brasil: apontando direções na política de saúde do país [Epidemiology of thyroid cancer in Brazil: pointing directions in the health policy of the country]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(4):474-476.
10. Brito Ados S, Coeli CM, Barbosa Fdos S, Caetano R, Santos Mde O, Vaisman M. Estimates of thyroid cancer incidence in Brazil: an approach using polynomial models. *Cad Saude Publica*. 2011;27(7):1441-1444.
11. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. Incidência e mortalidade por câncer de tireóide no Brasil [Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(4):503-509.
12. Santos LMS, Sales DF, Brito VS, Feitosa CA. Evolução temporal da mortalidade por câncer de tireóide no Brasil no período de 2000 a 2012. *RBAC*. 2016;48(2):133-7 133.
13. Kimura ET, Tincani AJ, Ward LS, Nogueira CR, Carvalho GA, Maia AL, Tavares MR, Teixeira G, Kulcsar MAV, Biscolla RPM, Cavalcanti CEO, Correa LAC, del Negro A, Friguglietti CUM, Hojaij F, Abrahão M, Andrada NC. Doença nodular da tireóide: diagnóstico. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2011.
14. Thomas CM, Asa SL, Ezzat S, Sawka AM, Goldstein D. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines. *Curr Oncol*. 2019;26(5):338-344.
15. Almquist M, Muth A. Surgical management of cytologically indeterminate thyroid nodules. *Gland Surg*. 2019;8(Suppl 2):S105-S111.
16. Rossi ED, Adeniran AJ, Faquin WC. Pitfalls in Thyroid Cytopathology. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(4):865-881.
17. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009;19(11):1159–65.
18. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017;27(11):1341–6.
19. Mitchell J, Yip L. Decision Making in Indeterminate Thyroid Nodules and the Role of Molecular Testing. *Surg Clin North Am*. 2019;99(4):587-598.
20. Castellana M, Trimboli P, Piccardo A, Giovanella L, Treglia G. Performance of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in Selecting Thyroid Nodules with Indeterminate Fine-Needle Aspiration Cytology for Surgery. A Systematic Review and a Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(9):1333.

21. Yim Y, Bae JH. Core needle biopsy in the management of thyroid nodules with an indeterminate fine-needle aspiration report. *Gland Surg.* 2019; 8(S2): S77-S85.
22. Suh CH, Baek JH, Lee JH, et al. The role of core-needle biopsy in the diagnosis of thyroid malignancy in 4580 patients with 4746 thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2016;54(2):315-328.
23. Shuh CH, Baek JH, Park H, Choi YJ, Lee JH. The Role of Core Needle Biopsy for Thyroid Nodules with Initially Indeterminate Results on Previous Fine-Needle Aspiration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Neuroradiol* 2017; 38:1421–26.
24. Choi SH, Baek JH, Lee JH, Choi YJ, Hong MJ, Song DE et al. Thyroid nodules with initially non-diagnostic, fine-needle aspiration results: comparison of core-needle biopsy and repeated fine-needle aspiration. *Eur Radiol.* 2014; 24:2819–2826.
25. Site da Onkos. Disponível em <<https://www.onkos.com.br/mir-thype>> Acesso em 09/01/2020.
26. de Oliveira GM, Camargo FT, Gonçalves EC, Duarte CV, Guimarães CA. Revisão sistemática da acurácia dos testes diagnósticos: uma revisão narrativa [Systematic review of diagnostic tests accuracy: a narrative review]. *Rev Col Bras Cir.* 2010;37(2):153-156.
27. Lared W, Valente O. Revisões sistemáticas de estudos de acurácia. *Diagn Tratamento.* 2009;14(2):85-8.
28. Nunes AA, Martinez E, Ana L, Pazin-Filho A, Coelho E, Mello L. Testes diagnósticos contexto da avaliação de tecnologias em saúde: abordagens, métodos e interpretação. *Medicina (Ribeirão Preto Online).* 2015;48(1):8-8.
29. Santos MTD, Buzolin AL, Gama RR, 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;28(12):1618-1626.
30. Suarez, Eloah Rabello. Tecnologia de PCR e RT-PCR em tempo real e suas aplicações na área médica. *Revista Brasileira de Medicina.* 2010; 67: 7-19.
31. Vargas-Salas S, Martinez JR, Urra S, et al. Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(3): R163–77.
32. Duick DS, Kloppner JP, Diggans JC, et al. The impact of benign gene expression classifier test results on the endocrinologist-patient decision to operate on patients with thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytopathology. *Thyroid* 2012;22(10):996–1001.
33. McCoy KL, Carty SE, Armstrong MJ, et al. Intraoperative pathologic examination in the era of molecular testing for differentiated thyroid cancer. *J Am Coll Surg* 2012;215(4):546–54.
34. Yip L, Wharry LI, Armstrong MJ, et al. A clinical algorithm for fine-needle aspiration molecular testing effectively guides the appropriate extent of initial thyroidectomy. *Ann Surg* 2014;260(1):163–8.



35. Dedhia PH, Rubio GA, Cohen MS, et al. Potential effects of molecular testing of indeterminate thyroid nodule fine needle aspiration biopsy on thyroidectomy volume. *World J Surg* 2014;38(3):634–8.
36. Noureldine SI, Najafian A, Aragon Han P, et al. Evaluation of the effect of diagnostic molecular testing on the surgical decision-making process for patients with thyroid nodules. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142(7):676–82.
37. Livhits MJ, Kuo EJ, Leung AM, et al. Gene expression classifier versus targeted next-generation sequencing in the management of indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(6):2261–8.
38. Noureldine SI, Olson MT, Agrawal N, et al. Effect of gene expression classifier molecular testing on the surgical decision-making process for patients with thyroid nodules. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141(12):1082–8.
39. Valderrabano P, Hallanger-Johnson JE, Thapa R, Wang X, McIver B. Comparison of Postmarketing Findings vs the Initial Clinical Validation Findings of a Thyroid Nodule Gene Expression Classifier: A Systematic Review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2019 Jul 18]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;e191449.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 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. 80 p.: il.

## 21 ANEXOS

### ANEXO I: QUADAS-2 preenchido

**Estudo:** *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* (Santos MTD, Buzolin AL, Gama RR, Silva ECAD, Dufloth RM, Figueiredo DLA, Carvalho AL.; 2018) (29).

### DOMÍNIO 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES

#### A) Risco de vieses

- Foi uma amostra consecutiva ou aleatória de pacientes inscritos?

Sim / **Não** / Pouco Claro

- Um desenho de caso-controle foi evitado?

Sim / **Não** / Pouco Claro

- O estudo evitou exclusões inadequadas?

Sim / **Não** / Pouco Claro

Poderia a seleção de pacientes ter introduzido viés?

**RISCO:** Baixo / **Alto** / Pouco Claro

#### B) Preocupações com a aplicabilidade

Existe preocupação de que os pacientes incluídos não correspondam à pergunta da revisão?

**PREOCUPAÇÃO:** Baixa / **Alta** / Pouco Claro

### DOMÍNIO 2 - TESTE ÍNDICE

#### A) Risco de vieses

- Os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do padrão de referência?

Sim / Não / **Pouco Claro**

- Se um limite foi usado, ele foi pré-especificado? (não foi usado um limite)

Sim / Não / Pouco Claro

Poderia a condução ou interpretação do teste índice ter introduzido viés?

**RISCO:** Baixo / Alto / **Pouco Claro**

**B) Preocupações com a aplicabilidade**

Há preocupação de que o teste índice, sua conduta ou interpretação sejam diferentes da questão da revisão?

**PREOCUPAÇÃO:** Baixa / **Alta** / Pouco Claro

**DOMÍNIO 3 - PADRÃO DE REFERÊNCIA**

**A) Risco de vieses**

- É provável que o padrão de referência classifique corretamente a condição da doença?

Sim / Não / Pouco Claro

- Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice?

Sim / Não / Pouco Claro

O padrão de referência, sua conduta ou interpretação podem ter introduzido um viés?

**RISCO:** Baixo / Alto / Pouco Claro

**B) Preocupações com a aplicabilidade**

Existe a preocupação de que a condição da doença definida pelo padrão de referência não corresponda à pergunta de revisão?

**PREOCUPAÇÃO:** Baixa / Alta / Pouco Claro

#### **DOMÍNIO 4 - FLUXO E TEMPO**

##### **A) Risco de viés**

- Houve um intervalo apropriado entre o teste índice e o padrão de referência?

**Sim** / Não / Pouco Claro

- Todos os pacientes receberam um padrão de referência?

**Sim** / Não / Pouco Claro

- Os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?

**Sim** / Não / Pouco Claro

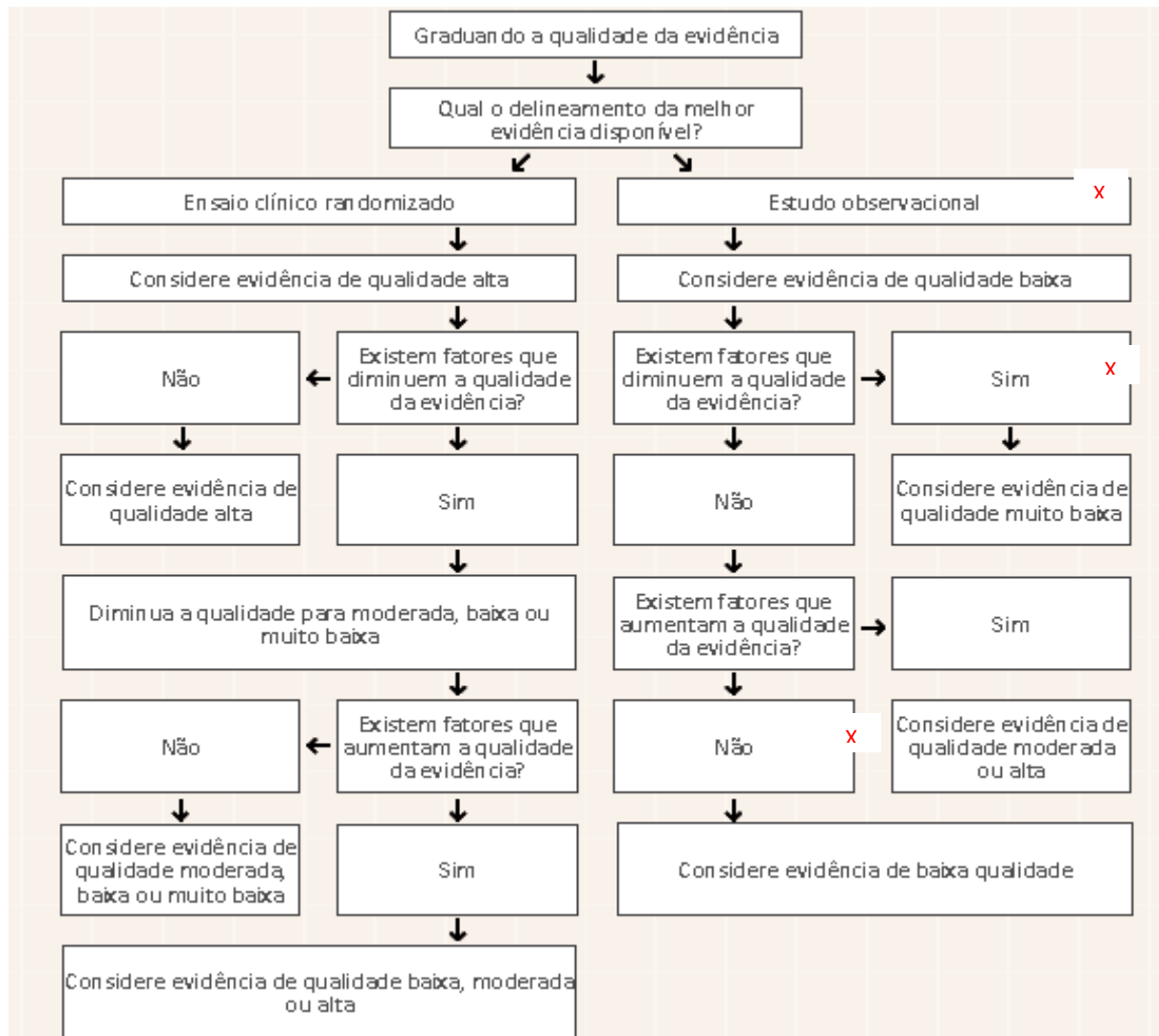
- Todos os pacientes foram incluídos na análise?

Sim / **Não** / Pouco Claro

O fluxo do paciente poderia ter introduzido um viés?

**RISCO:** Baixo / **Alto** / Pouco Claro

**ANEXO II: Fluxograma para graduação da qualidade da evidência <sup>(40)</sup>**



**ANEXO III:** Planilhas excel aio ans preenchidas



Planilha AIO ANS.  
Nova Análise.xlsm

(Clicar 2x para abrir)

