

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

Dossiê de valor (COSAÚDE)

Revisão sistemática

Preparado para:

ONKOS – Diagnósticos Moleculares

Preparado por:

Bruno Riveros, Miguel Medeiros e Wendel Mombaque - MAPESolutions

bruno.riveros@mapesolutions.com

miguel.medeiros@mapesolutions.com

wendel.mombaque@mapesolutions.com

Declaração de conflito de interesse dos autores:

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

Revisão sistemática do teste molecular por perfil de microRNA (miRNA) para classificação de nódulos de tireoide.

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

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

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

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	5
RESUMO EXECUTIVO	6
1 IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE	8
2 IDENTIFICAÇÃO DO TIPO DA PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO	9
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	10
3.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	10
3.2. INDICAÇÃO	11
3.3. INSTRUÇÕES DE USO	11
4 INDICAÇÃO DE USO	14
5 DELIMITAÇÃO DA POPULAÇÃO-ALVO	15
6 DESCRIÇÃO DO PROBLEMA DE SAÚDE	16
6.1. PATOGÊNESE E CLASSIFICAÇÕES	16
6.2. FATORES DE RISCO	19
6.3. EPIDEMIOLOGIA	20
6.4. DIAGNÓSTICO PRECONIZADO	20
7. PTC OU REVISÃO SISTEMÁTICA PARA DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
14.1. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	22
14.2. BUSCA DE EVIDÊNCIAS	22
14.2.1. EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	23
14.3. RESULTADOS DAS BUSCAS	23
14.3.1. AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS REGISTROS SELECIONADOS	25
14.3.2. SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
APÊNDICES	31
APÊNDICE I – BUSCA DE RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS	31
APÊNDICE II – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS	32
APÊNDICE III – PROCESSO DE SELEÇÃO DE ESTUDOS	33
APÊNDICE IV – REGISTROS EXCLUÍDOS NA FASE DE ELEGIBILIDADE	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

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

RESUMO EXECUTIVO

Título	Dossiê de valor de teste molecular por perfil de microRNA (TMP-MicroRNA) para classificação de nódulos de tireoide.
Motivo da solicitação	Inclusão no Rol.
Especialidade envolvida	Patologia/Patologia Molecular
Descrição da tecnologia	Exame diagnóstico molecular que classifica nódulos de tireoide indeterminados a partir da análise da expressão de um painel de 11 microRNAs por PCR em tempo real. A assinatura genética definida pelo padrão de expressão deste painel é avaliada por um algoritmo que classifica este perfil como positivo ou negativo para malignidade com elevada sensibilidade, especificidade e valor preditivo. O material utilizado para esta análise são lâminas de citologia (coletadas por Punção Aspirativa por Agulha Fina - PAAF) cujo resultado do exame citológico foi indeterminado (Sistema de Bethesda classes III, IV ou V). Não é necessária uma nova coleta/punção, o exame utiliza as lâminas do material já coletado no exame citológico de rotina na investigação de nódulos tireoideanos.
Justificativa	Pacientes com nódulos de tireoide de citologia indeterminada que não tem acesso ao teste molecular (recomendado pelos guidelines nacionais e internacionais) são comumente tratados com cirurgia. Porém, até 84% dos nódulos de tireoide de citologia indeterminada que são submetidos à remoção cirúrgica são reclassificados como benignos após a cirurgia no exame anatomopatológico, evidenciando um elevado número de procedimentos cirúrgicos desnecessários.
População-alvo	Pacientes com nódulos de tireoide classificados como indeterminados (Sistema de Bethesda classes III, IV ou V) após realização de PAAF pelo exame citológico.
Descrição da evidência científica clínica	A utilização do teste molecular por perfil de microRNA demonstra uma elevada sensibilidade, especificidade e valor preditivo na classificação de nódulos de tireoide indeterminados, sendo útil tanto na exclusão da malignidade (<i>"Rule-out"</i>) quanto na inclusão da malignidade (<i>"Rule-in"</i>) por seus valores preditivos e acurácia.
Qualidade da evidência	Os artigos selecionados apresentam boa qualidade da evidência que suportam a utilização do teste molecular por perfil de microRNA.
Descrição das avaliações econômicas	Análise de custo-efetividade: <ul style="list-style-type: none">O uso do TMP-MicroRNA na classificação de nódulos de citologia indeterminada após realização da PAAF domina o

uso da PAAF de forma isolada, visto que apresenta maior efetividade e menor custo.

Análise de impacto orçamentário:

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

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

1 IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE

CNPJ: 04.755.519/0001-30

Razão Social: Fundação Instituto Polo Avançado da Saúde de Ribeirão Preto (FIPASE) - Parque de Inovação Tecnológica de Ribeirão Preto - SUPERA/USP

E-mail: fipase@superaparque.com.br

Telefone: (16) 3315-0735

Endereço: Avenida Doutora Nadir Aguiar, 1805 - Bairro Paulo Gomes Romeo

Cidade: Ribeirão Preto

Unidade federativa: SP

CEP: 14056-680

Responsável

CPF: 297.634.498/12

Nome completo: Saulo de Souza Rodrigues

E-mail para contato: saulo@superaparque.com.br

Telefone para contato: (16) 3315-0735 / (16) 98128-0496

Formação profissional: Administrador de empresas / Gerente do Parque de Inovação Tecnológica de Ribeirão Preto - SUPERA/USP

2 IDENTIFICAÇÃO DO TIPO DA PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO

Consiste em um dossiê elaborado para incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar.

O TMP-MicroRNA é uma tecnologia cujo principal valor é reduzir cirurgias de tireoidectomia desnecessárias. O exame molecular é indicado para casos em que o exame citológico de nódulos de tireoide apresenta resultado indeterminado (Sistema de Bethesda classes III, IV ou V). O TMP-microRNA classifica o nódulo indeterminado em “Positivo” ou “Negativo” para malignidade com elevada sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo. O material utilizado para esta análise são lâminas de citologia (coletadas por Punção Aspirativa por Agulha Fina - PAAF) cujo resultado do exame citológico foi indeterminado (Sistema de Bethesda classes III, IV ou V). Não é necessária uma nova coleta/punção, o exame utiliza as lâminas do material já coletado no exame citológico de rotina na investigação de nódulos tireoideanos

3.1. Descrição da tecnologia

O teste molecular por perfil de microRNA (TMP-microRNA) para classificação de nódulos de tireoide é uma tecnologia 100% nacional, desenvolvida e validada com coortes 100% de pacientes brasileiros. Foi desenvolvido e validado pela *startup* brasileira Onkos Diagnósticos Moleculares, em parceria com o Hospital de Câncer de Barretos. Este teste é indicado apenas para pacientes com nódulos de tireoide de citologia indeterminada, ou seja, que na análise citológica da(s) lâmina(s) de PAAF tiveram classificação no Sistema de Bethesda categorias III, IV ou V. Pacientes com nódulos de tireoide de citologia indeterminada que não tem acesso ao teste molecular (abordagem sugerida pelos principais guidelines internacionais e pelo Consenso Brasileiro de Tireoide), são comumente tratados com cirurgia de tireoidectomia. A classificação anatomopatológica pós cirúrgica revela que até 84% deste nódulos são lesões benignas, evidenciando um elevado número de cirurgias (e custos) desnecessárias.

O exame analisa a expressão de 11 microRNAs e auxilia de forma acurada na classificação de nódulos de tireoide indeterminados (classificação de Bethesda categorias III, IV e V) em “Negativo” ou “Positivo” para malignidade. A performance do exame foi calculada com base em um estudo de validação que comparou os resultados obtidos pelo TMP-microRNA, utilizando o material genético extraído de amostras de lâminas de citologia de PAAF de pacientes com nódulos de tireoide indeterminados, com o resultado do exame histológico pós-cirúrgico dos mesmos nódulos (pelo consenso de pelo menos dois citopatologistas independentes). Os resultados do desenvolvimento e validação desta tecnologia foram publicados no principal periódico científico do mundo em estudos de tireoide, a revista *Thyroid*, da Associação Americana de Tireoide (ATA)(1).

Este estudo demonstrou os seguintes parâmetros estatísticos:

- Sensibilidade de 94.6%,
- Especificidade de 81%,
- **Valor Preditivo Negativo de 96%**
- Valor Preditivo Positivo de 76%
- **Potencial para redução de cirurgias desnecessárias: 81%**
- Acurácia de 86%

- Área sob a curva de 0.88
- Razão de verossilhança positiva de 4.99
- Razão de verossilhança negativa de 0.07

3.2. Indicação

Pacientes com nódulos de tireoide indeterminados, ou seja, que na análise citológica da(s) lâmina(s) de PAAF tiveram classificação no Sistema de Bethesda categorias III, IV ou V.

3.3. Instruções de uso

Pacientes que preencham os requisitos acima descritos de indicação do exame devem solicitar as lâminas do exame citológico da PAAF já realizada do nódulos de tireoide diretamente ao laboratório que realizou o procedimento (PAAF). Não é necessário que seja feita uma coleta dedicada/exclusiva para realização deste exame. As amostras a serem utilizadas para o exame já foram coletadas dos pacientes durante o exame citológico no fluxo normal de investigação de pacientes em sua origem, e serão aproveitadas para o TMP-microRNA para classificação de nódulos de tireoide indeterminados.

De acordo com o **PARECER CFM Nº 27/94**, de 29 de setembro 1994, com o **PARECER SBP 06/2000** sobre a LEI No 8.159, de 08 de Janeiro de 1991, e posteriores recomendações **PARECER SBP 31 e PARECER SBP 31**, laboratórios de análises clínicas ou de (cito)patologia devem armazenar por, no mínimo, 5 (cinco) anos, lâminas de material citológico.

Sendo assim, pacientes elegíveis ao exame de posse de requisição médica (ou seus representantes/responsáveis legais) devem solicitar ao laboratório/ hospital que emitiu o laudo do exame citológico da PAAF (cujo resultado foi indeterminado, ou seja, Sistema de Bethesda classes III, IV ou V) a retirada e/ou envio das respectivas lâminas.

O laboratório que realiza o TMP-microRNA (laboratório de referência) disponibiliza aos pacientes e/ou laboratórios parceiros (laboratórios apoiados) e/ou médicos solicitantes kits de transporte de amostra biológica. A requisição do kit de transporte pode ser feita por meio de contato telefônico, e-mail, formulário em website ou aplicativos de troca de mensagem online.

Os kits de transporte (apenas de transporte, não sendo kits de coleta ou auto coleta) são embalagens triplices, elaborados de acordo com a instrução de embalagem **650 da IATA** com suas devidas identificações e de acordo com o **MANUAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA SOBRE O TRANSPORTE DE MATERIAL BIOLÓGICO HUMANO PARA FINS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO** e na **RDC Nº 20, DE 10 DE ABRIL DE 2014** e pela sua natureza, as amostras são classificadas como “Espécime Humana de Risco Mínimo”, ou como “Substância Biológica, Categoria B – UN 3373”.

É importante ressaltar que essas amostras (lâminas de citologia de PAAF) não exigem condições especiais de armazenamento e/ou de transporte e tampouco cadeia fria. Por se tratarem de amostras fixadas, são armazenadas e transportadas em temperatura ambiente, em recipientes secos e sem riscos à qualidade e à estabilidade do material por tempo indeterminado.

O kit de transporte fornecido contém internamente:

- Cartão de instruções detalhadas e de linguagem simples e acessível aos pacientes com telefone para contato em caso de dúvidas;
- Tubos “porta-lâminas” para acondicionamento adequado das lâminas;
- Espuma de proteção para os tubos “porta-lâminas”;
- Envelope para acondicionamento dos documentos exigidos;
- TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- Lacre para fechamento do kit.

O kit de transporte fornecido contém externamente:

- Declaração de Conteúdo, em conformidade com as regras da ECT (Empresa Brasileira de Correios e Telégrafos) e da ANAC (aéreo), ANTT (rodoviário) e ANTAQ (aquaviário) e com o MANUAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA SOBRE O TRANSPORTE DE MATERIAL BIOLÓGICO HUMANO PARA FINS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO;
- Código de logística reversa, para autorização do envio (retorno) do kit lacrado sem custos ao remetente, em qualquer agência da ECT no Brasil;
- Espaço para preenchimento de dados do remetente;
- Endereço completo do destinatário impresso.

Uma vez em posse das lâminas de citologia da PAAF e do kit de transporte fornecido, deve-se acondicionar as lâminas nos tubos “porta-lâminas” disponíveis dentro do kit e acondicionar os tubos “porta-lâminas” no espaço dedicado a estes em sua espuma de proteção.

Além dos tubos “porta-lâminas” o kit contém um envelope para acondicionamento da documentação exigida para realização do exame. São documentos obrigatórios para realização do exame:

- Pedido médico - preenchido e assinado pelo médico solicitante;
- TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Documento enviado junto com o kit que descreve em linguagem acessível sobre o exame, sua performance clínica e suas limitações. A ser preenchido e assinado pelo paciente e/ou representante legal;
- Cópia do Laudo/Resultado do exame citológico da PAAF do nódulo que será analisado.

Deve-se inserir o envelope contendo os documentos acima descritos dentro do kit de transporte já com os tubos “porta-lâminas” devidamente acondicionados, fechá-lo e lacrá-lo (com o lacre disponibilizado junto com o kit).

Uma vez fechado é necessário apenas preencher, em espaço dedicado, as informações do remetente (Nome Completo, Endereço, Cidade, Estado e CEP) e assinar a Declaração de Conteúdo anexa ao kit.

Para enviar o kit ao laboratório que realiza o TMP-microRNA, basta dirigir-se a qualquer agência da ECT, em qualquer lugar do Brasil, em posse do código de logística reversa (fornecido junto com o kit), postar o kit de transporte na modalidade SEDEX sem qualquer custo ao remetente. A ECT disponibiliza um código de rastreamento do envio, com o qual o remetente poderá acompanhar, pelo site da ECT, o trajeto do seu kit de transporte.

O uso do teste molecular por perfil de microRNAs para classificação de nódulos de tireoide é indicado para pacientes com nódulos de tireoide indeterminados, ou seja, que na análise citológica da(s) lâmina(s) de PAAF tiveram classificação no Sistema de Bethesda categorias III, IV ou V.

Os resultados do teste molecular por perfil de microRNAs para classificação de nódulos de tireoide (“Negativo” ou “Positivo” para malignidade) podem ser úteis, no contexto dos demais exames laboratoriais, de imagem e clínicos do paciente, mas não limitado (a critério clínico), para as seguintes situações clínicas:

- a) Recomendação de vigilância ativa (geralmente nos casos com resultado “negativo”), evitando uma cirurgia desnecessária;
- b) Recomendação de cirurgia de tireoidectomia (geralmente nos casos com resultado “positivo”);
- c) Definição de extensão cirúrgica (lobectomia ou tireoidectomia total e/ou esvaziamento cervical) a depender do resultado (“Positivo” ou “negativo”).

A população-alvo é formada por um grupo específico de pacientes com nódulos de tireoide. Estes pacientes devem possuir nódulos de tireoide indeterminados, ou seja, que na análise citológica da(s) lâmina(s) de PAAF tiveram classificação no Sistema de Bethesda categorias III, IV ou V.

Segundo a SBEM (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia), cerca de 60% dos brasileiros irão identificar nódulos na tireóide em algum momento da vida. Nódulos suspeitos ao ultrassom são geralmente avaliados por PAAF. O exame citológico (*padrão-ouro*), classifica até 30% deste nódulos de tireoide como indeterminados. Visto que existe um risco de malignidade, nódulos de citologia indeterminada são comumente tratados com cirurgia. A classificação anatomopatológica destes nódulos após a cirurgia mostra que até 84% deles são lesões benignas, evidenciando um elevado número de cirurgias (e custos) desnecessárias.

6.1. Patogênese e classificações

Nódulos tireoidianos, principal manifestação clínica de diversas doenças da tireoide, são comumente observados na prática médica¹⁻³. De acordo com o Consenso Brasileiro sobre Nódulos da Tireoide, na população adulta cerca de 1% dos homens e de 4 a 7% das mulheres apresentam nódulo(s) por palpação³ e estudos por ultrassonografia mostram que a prevalência pode chegar de 20 a 76% da população.^{1,4,5} Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (SBEM) até 60% dos brasileiros podem desenvolver nódulos na tireoide em algum momento da vida.

Diretrizes clínicas das Sociedades Brasileiras de Endocrinologia e Metabolismo, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Citopatologia recomendam que todos os pacientes com nódulo(s) suspeitos devem ser punccionados para avaliação citológica através de Punção de Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), preferencialmente guiado por ultrassonografia⁶, técnica considerada “*gold-standard*” também pela Associação Americana de Tireoide (ATA).⁷

Apesar de usualmente benignos, cerca de 5 a 15% das biópsias realizadas por PAAF em nódulos tireoidianos são classificadas como malignas^{2, 7, 8} e de 15 a 30% permanecem com resultado indeterminado^{2, 3, 8-11}. Tanto nos casos de lesões indeterminadas (definidas pelo Sistema de Bethesda como categorias III – “atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado”, IV – “suspeita de neoplasia folicular ou de células de Hürthle” e V – “suspeita de malignidade”), como nos casos de classificação maligna (Sistema de Bethesda, categoria VI) recomenda-se o procedimento cirúrgico de retirada total ou parcial da tireoide (tireoidectomia), uma vez que o risco de malignidade para lesões indeterminadas é relevante, variando de 5 a 75%.^{2, 3, 6, 8, 11}

Dentre as cirurgias realizadas em pacientes com lesões indeterminadas, cerca de 70 a 80% são reclassificadas como benignas durante a análise histológica pós-cirúrgica^{8, 10, 12-16} evidenciando **desnecessários** (I) número de cirurgias, (II) gastos e (III) exposição de pacientes a complicações cirúrgicas (Figura 1).

Cirurgias de tireoide possuem taxas de mortalidade perioperativas entre 0,1 e 0,2%. Complicações não letais sérias ou permanentes, que incluem danos recorrentes ao nervo da laringe, hipocalcemia, re-sangramento e infecções, ocorrem entre 2 a 10% das cirurgias. No Brasil, 34,7% das tireoidectomias realizadas em hospital universitário apresentam algumas destas complicações, incluindo o hipoparatiroidismo em 8,8% dos casos.^{2,17}

Além dos riscos inerentes ao procedimento cirúrgico, para grande parte dos pacientes, a reposição de levotiroxina será necessária durante toda a vida.²

Estes dados confirmam a necessidade crítica de melhorias nos procedimentos diagnósticos pré-operativos para pacientes com nódulos tireoidianos classificados como indeterminados no exame citológico após a PAAF.

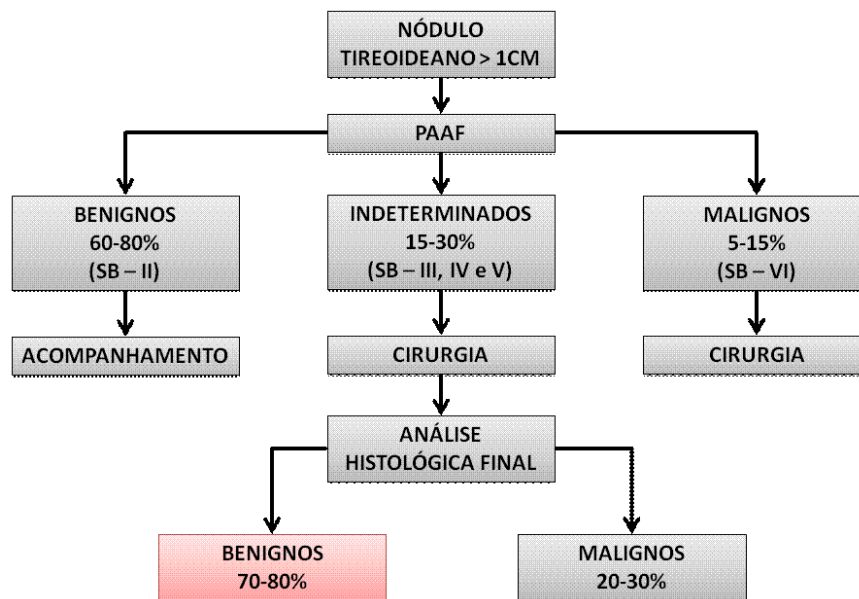


Figura 1. Algoritmo para conduta de pacientes com nódulos de tireoide.

O algoritmo acima foi adaptado e resumido a partir das diretrizes e do consenso brasileiro^{3,6} e americano⁹. Destaque em vermelho para o elevado número de cirurgias desnecessárias que são realizadas em pacientes com nódulos indeterminados, evidenciando problemas nos procedimentos diagnósticos pré-operativos. SB = Sistema de Bethesda – Categorias.

O uso de técnicas moleculares têm sido uma alternativa cada vez mais utilizada na avaliação de nódulos tireoidianos indeterminados e novos exames surgiram nos últimos anos com a proposta de auxiliar na tomada da melhor decisão clínica para esses casos e reduzir o número de cirurgias desnecessárias.

Guidelines nacionais³ e internacionais, como o da ATA⁹ e da National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁸ recomendam o uso da abordagem molecular em nódulos de citologia indeterminada.

A) Consenso Brasileiro de Nódulos de Tireoide - 2013 (3)

Transcrição:

“Recomendação 13 - Marcadores moleculares auxiliam na definição da natureza do nódulo tireoidiano, particularmente com citologia indeterminada (categorias III e IV de Bethesda) (Recomendação A)”

B) American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer – 2015 (9)

Transcrição:

“Recommendation 15 - (A) For nodules with AUS/FLUS cytology, after consideration of worrisome clinical and sonographic features, investigations such as repeat FNA or molecular testing may be used to supplement malignancy risk assessment in lieu of proceeding directly with a strategy of either surveillance or diagnostic surgery. Informed patient preference and feasibility should be considered in clinical decision-making”

“Recommendation 16 - (A) Diagnostic surgical excision is the long-established standard of care for the management of FN/SFN cytology nodules. However, after consideration of clinical and sonographic features, molecular testing may be used to supplement malignancy risk assessment data in lieu of proceeding directly with surgery. Informed patient preference and feasibility should be considered in clinical decision-making”

C) NCCN Guidelines 2018 – Thyroid Carcinoma – Nodule Evaluation (18)

Transcrição do fluxograma (THYR-4):

“FNA results → AUS/FLUS → Repeat FNA cytology and/or consider molecular diagnostics”

“FNA results → Follicular Neoplasm → Consider molecular diagnostics”

A análise de mutações de genes como *BRAF*, *TERT*, *RAS*, *TP53* e de diversas fusões, em análises isoladas ou em formato de painéis, tem demonstrado uma boa especificidade e valor preditivo positivo (VPP) e são normalmente usadas como testes para identificar malignidade (testes “Rule-in”), e não na intenção de evitar cirurgias desnecessárias.

Por outro lado, classificadores moleculares que trabalham com assinaturas genéticas por expressão de mRNA ou microRNAs tem se mostrado ótimas ferramentas na identificação de lesões benignas (testes “Rule-out”), no objetivo claro de reduzir cirurgias desnecessárias, visto apresentarem bons resultados em sensibilidade e valor preditivo negativo (VPN). Um estudo de revisão e meta-análise publicado em 2018 por Vargas Salas e colaboradores¹⁹, propôs valores de corte (*thresholds*) específicos para avaliação de testes moleculares para nódulos indeterminados de tireoide. Este estudo propõe que um teste ideal deve ter uma sensibilidade de pelo menos 92% e uma especificidade de pelo menos 80% para ter uma performance clínica dentro da prevalência de câncer de tireoide comumente observada mundialmente (20 a 40%), de forma a atingir um VPN de pelo menos 94% e um VPP de pelo menos 60%.

Outra característica muito desejada para este tipo de teste é a capacidade de ser realizado a partir do material da PAAF já coletada do paciente, sem a necessidade de se realizar uma nova coleta. O procedimento de coleta por PAAF é invasivo, dolorido e estressante. Além disso, fazer a análise exatamente das mesmas células que foram classificadas como “indeterminadas” é uma vantagem técnica clara e desejada.

Uma importante limitação da maioria das soluções atualmente disponíveis (além do alto custo) é a impossibilidade de que o exame seja feito a partir da amostra já coletada e que alcance os valores mínimos de performance clínica propostos por Vargas-Salas e colaboradores em 2018¹⁹, visando ser considerado um teste tanto “rule-in”, quanto “rule-out”.

Os “exames americanos” disponíveis atualmente que são feitos a partir do material já coletado, são ou “rule-in” ou “rule-out”. Os exames americanos disponíveis atualmente que são considerados “rule-in” e “rule-out”, necessitam uma nova PAAF do paciente (como descrito em Santos MT 2018²⁰).

O uso de microRNAs (miRNAs – pequenos RNAs de 18 a 25 nucleotídeos em simples-fita, não-codificantes, participantes do processo de regulação da expressão gênica) como biomarcadores únicos ou na identificação de perfis de sua expressão, tem se mostrado como uma das tecnologias mais promissoras para o diagnóstico, principalmente para câncer, uma vez que participam efetivamente na regulação de diversos processos de crescimento e diferenciação celular.^{21,22} Além disso, estima-se que o genoma humano codifique apenas em torno de 1000 microRNAs, cerca de 30 vezes menos que o número de mRNAs, fazendo com que seus perfis de expressão sejam mais específicos.²¹ O miR-375, por exemplo, além de ser considerado um bom marcador para carcinoma medular²³, é superexpresso em neoplasias foliculares, para as quais um estudo demonstrou 97,1% de sensibilidade e 100% de valor preditivo positivo²⁴.

Recentemente, novas alternativas de classificadores moleculares para nódulos indeterminados que utilizam microRNAs como alvo principal, foram disponibilizadas comercialmente nos Estados Unidos e demonstraram um aumento na especificidade, chegando a 72%²⁵ e 85% quando combinado com a análise de um painel de mutações específicas.²⁶

Apesar de disponíveis no Brasil, tais exames americanos ainda se encontram economicamente inacessíveis a grande maioria da população. As amostras são coletadas no Brasil e enviadas para serem processadas nos Estados Unidos a um custo de aproximadamente R\$ 16,000,00. Além do alto custo, o modelo de envio destes exames para os Estados Unidos gera um atraso na entrega dos resultados (*turnaround time* de cerca de 30-40 dias), tornando-os clinicamente irrelevantes pois a tomada de decisão médica sobre a necessidade ou não da cirurgia tem que ser tomada em uma janela de oportunidade geralmente menor.

A necessidade de um exame com elevada sensibilidade, especificidade e poder preditivo e a oportunidade do uso de microRNAs evidenciadas acima, além da lacuna causada pela falta de uma tecnologia desenvolvida no Brasil e validada com pacientes brasileiros, motivaram a proposta do desenvolvimento da presente tecnologia.

O exame é feito a partir das lâminas da citologia PAAF já coletadas e não necessita uma nova punção, viabilizando o acesso ao exame em qualquer lugar do Brasil através do envio logístico, em temperatura ambiente, por correios, das amostras a serem analisadas.

6.2. Fatores de risco

Dentre as características da população, algumas elevam a probabilidade de ocorrência de nódulos de tireoide, a citar:^{1,2}

- Deficiência de iodo;
- Idade, especialmente superior a 60 anos;
- Mulheres;
- Exposição à radiação;

- História familiar de nódulos de tireoide.

6.3. Epidemiologia

Os nódulos da tireoide são muito comuns na população adulta, com uma prevalência de 20% a 76%, no entanto, somente 4% a 10% são palpáveis, predominantemente encontrados em mulheres. Através de exame de ultrassonografia, a prevalência aumenta para 19% a 68%.^{1,2}

De acordo com a metanálise de Bongiovanni *et al.* (2012), de 6.362 pacientes avaliados e acompanhados após PAAF, até 51% dos pacientes podem apresentar nódulos de tireoide indeterminados (Bethesda III, IV ou IV), sendo que o número de casos malignos para estes tipos de nódulos variou de 75,2% (Bethesda V) a apenas 15,9% (Bethesda III), conforme dados apresentados no quadro 1:³

Quadro
1.

Diagnóstico Citológico	Pacientes avaliados por PAAF		Histologia Benigna		Histologia Maligna	
	n	%	n	%	n	%
I	530	8,3	441	83,2	89	16,8
II	1563	24,6	1505	96,3	58	3,7
III	957	15,0	805	84,1	152	15,9
IV	1791	28,2	1323	73,9	468	26,1
V	501	7,9	124	24,8	377	75,2
VI	1020	16,0	14	1,4	1006	98,6
Total	6362	100	4212	66,2	2150	33,8

Correlações citohistológicas.

Fonte: Adaptado de Bongiovanni *et al.*, 2012

n = número amostral

6.4. Diagnóstico preconizado

O presente dossiê visa apresentar a tecnologia de teste molecular por perfil de microRNAs para classificação de nódulos de tireoide, a qual se propõe a classificar nódulos de tireoide indeterminados com elevada sensibilidade e especificidade e qualificar o seguimento clínico, possibilitando evitar tratamentos desnecessários e gastos indevidos para o sistema de saúde. Diante deste panorama, serão apresentados os métodos diagnósticos e tratamentos propostos para estes pacientes.

Em continuidade à PAAF, a *American Thyroid Association* preconiza que os nódulos com diagnóstico citológico indeterminados podem seguir em investigação clínica, avaliação prognóstica ou para propósitos preditivos (estimativa de benefício terapêutico ou dano de uma terapia específica) através de testes moleculares. Se os testes moleculares estão sendo considerados, os pacientes devem ser aconselhados em relação aos potenciais benefícios e limitações dos testes e sobre as possíveis incertezas nas implicações clínicas terapêuticas e de longo prazo dos resultados.⁹

Especificamente para nódulos com citologia AUS/FLUS (Bethesda classe III), após consideração de características clínicas e ultrassonográficas, a repetição da PAAF pode ser executada para suplementar a avaliação de risco de malignidade em vez de prosseguir diretamente com uma estratégia de vigilância clínica ou cirurgia diagnóstica. A preferência do paciente e a disponibilidade de recursos devem ser consideradas na tomada de decisão clínica. Se nova análise citológica de PAAF, teste molecular ou ambos, não for realizado ou o resultado se mostrar inconclusivo, a excisão cirúrgica diagnóstica pode ser realizada, a depender dos fatores de risco clínicos, padrão ultrassonográfico e preferência do paciente.⁹

Já para nódulos classificados como FN/SFN (Bethesda classe IV) o padrão é a excisão cirúrgica para diagnóstico. Porém, após análise de características ultrassonográficas, o teste molecular pode ser usado para complementar dados de avaliação de risco de malignidade, em vez de proceder diretamente com a cirurgia, considerando disponibilidade de recursos e preferências dos pacientes na tomada de decisão. Caso o teste molecular não seja realizado ou inconclusivo, a excisão cirúrgica pode ser considerada para remoção e diagnóstico definitivo de nódulo FN/SFN.⁹

Se a citologia for considerada suspeita de malignidade (Bethesda classe V), o tratamento cirúrgico deve ser semelhante ao da citologia maligna (ou seja, cirurgia), dependendo dos fatores de risco clínicos, características ultrassonográficas, preferência do paciente e possíveis resultados do teste molecular (se realizado). Com a reclassificação do tipo histológico conhecido como “NIFTP” (neoplasia tireoide folicular não invasiva com aspectos nucleares de semelhança papilífero), como não sendo mais uma lesão maligna (Quadro 1), o risco de malignidade para Classe V que antes era de 50-75%, cai para 45-60%, o que se leva a reconsiderar o uso da ferramenta molecular para auxílio no manejo destes pacientes. Alguns estudos têm recomendado o teste molecular nesta classe para definição de procedimento cirúrgico (lobectomia *versus* tireoidectomia total).⁹

Quando a cirurgia é considerada para pacientes com nódulo solitário citologicamente indeterminado, a lobectomia tireoidiana é a abordagem cirúrgica inicial recomendada. Esta abordagem pode ser modificada com base nas características clínicas ou ultrassonográficas, na preferência do paciente e/ou no teste molecular, quando realizado.⁹

7. PTC OU REVISÃO SISTEMÁTICA PARA DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde⁴⁰⁻⁴³, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

Pergunta Científica

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para avaliar o teste molecular para nódulos de tireoide por perfil de microRNA. Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que este dossiê foi norteado pelo acrônimo PICOS a seguir:

Quadro 2. Acrônimo PICOS.

P	Paciente (<i>patient</i>)	Pacientes com nódulos de tireoide
I	Intervenção (<i>intervention</i>)	Teste molecular para nódulos de tireoide por perfil de microRNA
C	Comparador (<i>comparator</i>)	PAAF
O	Desfecho (<i>outcome</i>)	Sensibilidade Especificidade
S	Tipo de estudo (<i>study</i>)	Estudos transversais, longitudinais e revisões sistemáticas de estudos de acurácia

14.1. Critérios de elegibilidade

Inicialmente, esta revisão irá considerar estudos que incluíram amostras de nódulos de tireoide de citologia indeterminada. Os estudos deverão considerar ao menos um método diagnóstico adicional realizado após PAAF. Os desfechos considerados serão sensibilidade e especificidade.

Foram incluídos estudos contemplados pelo acrônimo PICOS acima definido. Foram excluídas análises não comparativas, cartas ao editor, revisões não sistemáticas e outros formatos de artigos que não possuíam dados suficientes para extração, como descrição da população e desfechos de interesse.

14.2. Busca de evidências

As bases de dados PubMed e Embase foram utilizadas para a busca de estudos científicos. Salienta-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações⁴. Busca manual de lista de referências incluídas também foi feita, sendo complementada por busca de recomendações clínicas de agências de ATS e sociedades (Apêndice I), a saber: *NICE – The National Institute for Health and Care Excellence*; *SMC – Scottish Medicine Consortium*; *SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; *CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; *PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; *IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care*; *SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment*.

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

14.2.1. Extração de dados e avaliação das evidências

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

A avaliação do risco de viés nos estudos foi feita utilizando o *Critical Appraisal Checklist for Diagnostic Test Accuracy Studies*⁴⁴.

14.3. Resultados das buscas

A revisão sistemática identificou 231 estudos clínicos após a remoção de duplicidades; 207 foram considerados irrelevantes durante a triagem; 14 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra (Apêndice III) e 5 estudos foram identificados por busca manual.

O resultado final da busca resultou em 10 artigos, dos quais avaliaram como alternativas diagnósticos de malignidade dos nódulos de tireoide a punção aspirativa com agulha fina, sequenciamento genético mutacional e diferentes métodos de avaliação de expressão gênica por mRNA e/ou MicroRNA (Tabela 1). O conjunto de artigos avaliou 4011 nódulos em que foram realizadas avaliações pelos métodos diagnósticos e posterior confirmação patológica.

Os estudos incluídos que estavam nas revisões de literatura foram excluídos, evitando a duplicidade de dados. A busca manual de registros relacionados à tecnologia e doença retornou 5 registros incluídos nesta revisão por meio do acesso das referências dos artigos selecionados.

Tabela 1. Características dos estudos primários incluídos.

Estudo	Nº Pacientes (nº nódulos)	População	Alternativas comparadas	Desfechos avaliados	Sensibilidade	Especificidade
					(%)	(%)
Kumar 2018 ⁴⁵	47 (47)	Pacientes com nódulos de tireoide com suspeita de malignidade	Teste molecular para nódulo indeterminado	Sensibilidade Especificidade	78,0	77,0
			Sequenciamento genético mutacional		67,0	85,0%
			Punção aspirativa com agulha fina		33,0	54,0
Santos 2018 ²⁰	163 (173)	Pacientes com diagnóstico indeterminado de malignidade do nódulo de tireoide após punção aspirativa com agulha fina	Teste molecular para nódulo indeterminado	Sensibilidade Especificidade	94,6	81,0
Zhang 2014 ⁴⁶	543 (543)	Pacientes com nódulos de tireoide com suspeita de malignidade	Teste molecular para nódulo indeterminado	Sensibilidade Especificidade	77,0	75,0
Mazeh 2018 ⁴⁷	102 (274)	Pacientes com nódulos de tireoide com suspeita de malignidade	Teste molecular para nódulo indeterminado	Sensibilidade Especificidade	91,0	100,0
Labourier 2015 ⁴⁸	638 (638)	Pacientes com nódulos de tireoide com suspeita de malignidade	Teste molecular para nódulo indeterminado	Sensibilidade Especificidade	88,6	85,1
Wylie 2016 ⁴⁹	534 (534)	Pacientes com nódulos de tireoide com suspeita de malignidade	Teste molecular para nódulo indeterminado	Sensibilidade Especificidade	85,0	95,0
Lithwick-Yanai 2017 ⁵⁰	45 (45)	Pacientes com diagnóstico indeterminado de malignidade do nódulo de tireoide após punção aspirativa com agulha fina	Teste molecular para nódulo indeterminado	Sensibilidade Especificidade	85,2	71,9
Patel 2018 ⁵¹	183 (183)	Pacientes com diagnóstico indeterminado de malignidade do nódulo de tireoide após punção aspirativa com agulha fina	Teste molecular para nódulo indeterminado	Sensibilidade Especificidade	91,1	68,3
Nikiforova 2018 ⁵²	238 (238)	Pacientes com nódulos de tireoide com suspeita de malignidade	Teste molecular para nódulo indeterminado	Sensibilidade Especificidade	98,0	81,8
Gonzalez 2017 ⁵³	1336 (1336) *	Pacientes com nódulos de tireoide com suspeita de malignidade	Teste molecular para nódulo indeterminado	Sensibilidade Especificidade	95,5	86,7

*Triagem inicial da corte de pacientes.

14.3.1. Avaliação crítica dos registros selecionados

A avaliação do risco de viés nos estudos foi feita utilizando o *Critical Appraisal Checklist for Diagnostic Test Accuracy Studies*⁴⁴. A Tabela 2 apresenta os resultados da análise crítica realizada nos 17 estudos, com as respostas do questionário utilizado. Todos os estudos apresentaram adequado desenho metodológico, no entanto não foi disponibilizado nos artigos se havia um limiar pré-estabelecido dos padrões de ponto de corte e se durante a análise havia cegamento do estatístico.

Tabela 2. Resultados *Critical Appraisal Checklist for Diagnostic Test Accuracy Studies*.

	Kumar 2018	Santos 2018	Zhang 2014	Mazeh 2018	Labourie r 2015	Wylie 2016	Lithwick- Yanai 2017	Patel 2018	Nikiforov 2018	Gonzalez 2017
1. Foi uma amostra consecutiva ou aleatória de pacientes inscritos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2. O design de caso controle foi evitado?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
3. O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4. Os resultados do teste de índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do padrão de referência?	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5. Se um limiar foi usado, ele foi pré-especificado?	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6. O padrão de referência é capaz de classificar corretamente a condição-alvo?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
7. Os resultados padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste de índice?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
8. Houve um intervalo adequado entre o teste de índice e o padrão de referência?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
9. Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
10. Todos os pacientes foram incluídos na análise?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
11. Estudo incluído?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

14.3.2. Síntese das evidências científicas

Em pacientes com nódulos de tireoide de características suspeitas ao ultrassom, tem-se como procedimento padrão para o diagnóstico de malignidade o exame citológico da PAAF. A realização da PAAF tem demonstrado uma elevada taxa de resultados indeterminado destes nódulos e a introdução dos métodos diagnósticos apresentados neste dossiê seriam utilizados aos casos indeterminados, reduzindo assim, a quantidade de pacientes submetidos a procedimento cirúrgico de forma desnecessária.

Ao avaliarmos os testes diagnósticos incluídos é possível identificar a diferente metodologia entre os testes, mesmo que pertencentes a mesma classe, tais como os MicroRNA. Por este motivo e devido a heterogeneidade da população avaliada não foi possível realizar uma metanálise dos dados.

Os testes baseados em MicroRNA possuem sensibilidade mínima de 77,0% e máxima de 95,5% e especificidade mínima de 77,0% e máxima de 100,0%. O sequenciamento genético mutacional apresentou sensibilidade mínima de 67,0% e máxima de 91,1% e especificidade mínima de 68,3% e máxima de 85,0%. A PAAF apresentou sensibilidade média de 33,0% e especificidade média de 54,0%.

Somente dois métodos de diagnóstico pelo MicroRNA não demonstrou a necessidade de nova punção para a realização do exame, nos demais métodos apresentados o paciente necessita a realização de uma nova punção e consequente avaliação diagnóstica.

Desta forma, com base nos estudos contidos neste dossiê ficou observado que métodos diagnósticos adicionais em pacientes com nódulos indeterminados de tireoide contribuíram para a redução de casos falsos positivos. Dois testes de MicroRNA apresentaram como fator contribuinte a não necessidade de realização de nova PAAF para a realização do teste diagnóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

- 24) Ali, S. Z., Siperstein, A., Sadow, P. M., Golding, A. C., Kennedy, G. C., Kloos, R. T. and Ladenson, P. W. (2019), Extending expressed RNA genomics from surgical decision making for cytologically indeterminate thyroid nodules to targeting therapies for metastatic thyroid cancer. *Cancer Cytopathology*. doi:10.1002/cncy.22132.
- 25) Mazeh et al. Next-generation sequencing identifies a highly accurate mirna panel that distinguishes well-differentiated thyroid cancer from benign thyroid nodules. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2018;27(8):858–63.
- 26) Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, Lupo MA, Manganelli ML, Andruss B, Wylie D, Beaudenon-Huibregtse S 2015 Molecular Testing for miRNA, mRNA, and DNA on Fine-Needle Aspiration Improves the Preoperative Diagnosis of Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 100(7): 2743–50
- 27) Haugen B, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 2015.
- 28) Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk Factors for Goiter and Thyroid Nodules. *Thyroid*. 2002;
- 29) Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: A meta-analysis. *Acta Cytologica*. 2012.
- 30) Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
- 31) Koch K-R. Bayes' theorem. In: *Bayesian Inference with Geodetic Applications*. Springer; 1990. p. 4–8.
- 32) Simon D, Boring JR. Sensitivity, Specificity, and Predictive Value. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Butterworths; 1990.
- 33) Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1341–6.
- 34) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1–133
- 35) Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). [Internet]. 2016 [cited 2016 Sep 1]. Available from: amb.org.br/_arquivos/_downloads/CBHPM-2016.pdf
- 36) Brasil - Superior Tribunal de Justiça. TABELA DE PREÇOS DE SERVIÇOS HOSPITALARES. 2016.
- 37) BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tabela CMED. 2018.
- 38) Suplementar AN de S. Preços de Dispositivos Médicos Implantáveis. 2016
- 39) Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to non-palpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997;126(3):226–31
- 40) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
- 41) Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.
- 42) Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
- 43) Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
- 44) Checklist for Diagnostic Test Accuracy Studies [Internet]. 2017 [cited 2018 Dec 4]. Available from: <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html> www.joannabriggs.org
- 45) Kumar G, Timmaraju VA, Song-Yang JW, Repko B, Narick C, Mireskandari A, et al. Utility of microdissected cytology smears for molecular analysis of thyroid malignancy. *Diagn Cytopathol*. 2018 Dec;
- 46) Zhang Y, Zhong Q, Chen X, Fang J, Huang Z. Diagnostic value of microRNAs in discriminating malignant thyroid nodules from benign ones on fine-needle aspiration samples. *Tumor Biol* [Internet]. 2014 Sep 19;35(9):9343–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13277-014-2209-1>
- 47) Mazeh H, Deutch T, Karas A, Bogardus KA, Mizrahi I, Gur-Wahnon D, et al. Next-Generation Sequencing Identifies a Highly Accurate miRNA Panel That Distinguishes Well-Differentiated Thyroid Cancer from Benign Thyroid Nodules. *Cancer Epidemiol Biomarkers*

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

Apêndice I – Busca de recomendações de agências de ATS

Agência de ATS	Termos pesquisados	Documentos encontrados	Documentos selecionados
CADTH	Thyroid	0	0
CONITEC	Tireoide	0	0
ESMO	Thyroid	0	0
IQWiG	Thyroid	0	0
NICE	Thyroid	0	0
PBAC	Thyroid	0	0
SBU	Thyroid	0	0
SIGN	Thyroid	0	0
SMC	Thyroid	0	0

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

Apêndice II – Estratégias de buscas

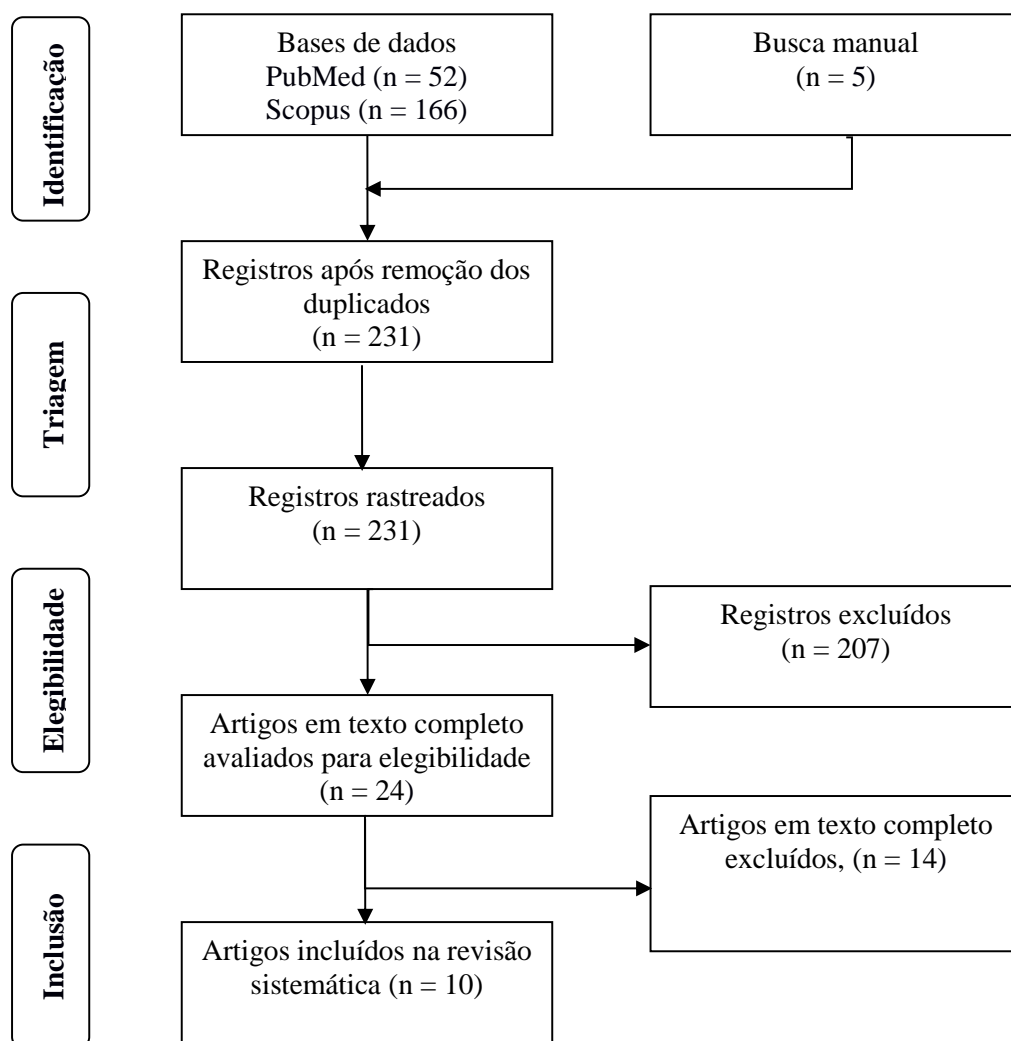
PubMed

Busca	Estratégia de busca	Registros
#1	molecular[tiab]	1.245.172
#2	"thyroid nodule"[tiab]	3.519
#3	diagnostics[tiab]	56.567
#4	classifier[tiab]	14.867
#5	miRNA[tw]	40.267
#6	("thyroid nodule"[tiab]) AND (((molecular[tiab]) AND ((classifier[tiab]) OR diagnostics[tiab]))) OR miRNA[tw]	44

Embase

Busca	Estratégia de busca	Registros
#1	'thyroid nodule'/exp OR 'nodule, thyroid gland' OR 'thyroid gland nodule' OR 'thyroid nodule' OR 'thyroid solitary nodule' OR 'thyroidal gland nodule'	14.069
#2	'microrna'/exp OR 'mirna' OR 'mirnas' OR 'micro rna' OR 'microrna' OR 'micrornas'	165.237
#3	('thyroid nodule'/exp OR 'nodule, thyroid gland' OR 'thyroid gland nodule' OR 'thyroid nodule' OR 'thyroid solitary nodule' OR 'thyroidal gland nodule') AND ('microrna'/exp OR 'mirna' OR 'mirnas' OR 'micro rna' OR 'microrna' OR 'micrornas')	166

Apêndice III – Processo de seleção de estudos



Apêndice IV – Registros excluídos na fase de elegibilidade

Intervenção e/ou controle fora do escopo

- **A., Banizs, N., Toney, K., Haugh, C.M., Narick, S., Jackson J.F., Silverman S., Finkelstein.** 87 Th Annual Meeting Of The American Thyroid Association. (2017). Thyroid, 27(S1), P-1-A-156. <https://doi.org/10.1089/Thy.2017.29046.Abstacts>
- **A.I., Damanakis, S., Eckhardt, A., Wunderlich, D.K., Bartsch, P., Di Fazio.** 19th Surgical Research Days. Section Of Surgical Research Of The German Society Of Surgery. October 8-10, 2015, Würzburg, Germany: Abstracts. (2015). European Surgical Research, 55(3), 198–289. <https://doi.org/10.1159/000439392>
- **Abols, A., Ducena, K., Andrejeva, D., Vilmanis, J., Narbutis, Z., Tars, J., ... Pirags, V.** (2012). Identification Of Preoperative Diagnostic Biomarkers For Thyroid Cancer. Endocrine Reviews, 33. Retrieved From http://edrv.endojournals.org/cgi/content/meeting_abstract/33/03_meetingabstracts/Mon-261?sid=86c1057e-Aeb5-4f58-B103-20929823dafc
- **Banizs, A. B., & Silverman, J. F.** (2018). The Utility Of Combined Mutation Analysis And Microrna Classification In Reclassifying Cancer Risk Of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. Diagnostic Cytopathology. <https://doi.org/10.1002/Dc.24087>
- **Bar, G., Lithwick Yanai, Y., Goren, A., Shtabsky, A., Zubkov, S., Morgenstern, Y., Strenov, M., Feinmesser, V., Kravtsov, M.E., Leon, O., Granstrem, M., Hajdúch, C., Vandenbussche, K., Ashkenazi, S., Vorobyov, M., Sanden, H., Mitchell, M., Noller, R., Wassman, N., Dromi, S., Tabak, E., Kadosh, E., Meiri.** A First-Of-Its-Kind Microrna-Based Diagnostic Assay For Accurate Thyroid Nodule Classification. International Thyroid Congress Short Call Abstracts. (2015). Thyroid, 25(S1), A-356-A-383. <https://doi.org/10.1089/Thy.2015.29006.Abstacts>
- **Benjamin, G., Lithwick Yanai, M., Kushnir, A., Shtabsky, A., Zubkov, Y., Strenov, S., Morgenstern, M., Feinmesser, X., Zhang, Z., Barnett-Itzhaki, D., Lebanony, D., Bar.** Micrnas As A Powerful Diagnostic Tool For Thyroid Nodule Classification In Pre-Operative Samples. 84th Annual Meeting Of The American Thyroid Association. (2014). Thyroid, 24(S1), P-1-A-123. <https://doi.org/10.1089/Thy.2014.2410.Abstacts>
- **Benjamin, H., Schnitzer-Perlman, T., Shtabsky, A., Vandenbussche, C. J., Ali, S. Z., Kolar, Z., ... Meiri, E.** (2016). Analytical Validity Of A Microrna-Based Assay For Diagnosing Indeterminate Thyroid Fna Smears From Routinely Prepared Cytology Slides. Cancer Cytopathology, 124(10), 711–721. <https://doi.org/10.1002/Cncy.21731>
- **E.J., De Koster, L., De Geus-Oei, O., Dekkers, I., Van Engen-Van Grunsven, J., Hamming, E., Van Der Kleij-Corrsmit, H., Morreau, A., Schepers, J., Smit, W.J., Oyen, D., Vriens.** Diagnostic Utility Of Molecular And Imaging Biomarkers In Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules: Systematic Review And Meta-Analysis. 87 Th Annual Meeting Of The American Thyroid Association. (2017). Thyroid, 27(S1), P-1-A-156. <https://doi.org/10.1089/Thy.2017.29046.Abstacts>
- **Erickson, L. A.** (2016). Endocrine Pathology. In Essentials Of Anatomic Pathology: Fourth Edition (Pp. 975–1026). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-23380-2_20
- **Hang, T.** (2013). Endocrine. In Pediatric Nutrition Handbook: An Algorithmic Approach (Pp. 61–64). Wiley Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781118785034.Ch3>
- **K., V., & C., N.** (2010). Molecular Classification Of Benign And Malignant Thyroid Nodules. Endocrine Abstracts. K. Vierlinger, Ait, Seibersdorf, Austria: Bioscientifica. Retrieved From <http://www.endocrine-abstracts.org/Ea/0020/Ea0020p855.htm>
- **Mazeh, H.** (2012). Microrna As A Diagnostic Tool In Fine-Needle Aspiration Biopsy Of Thyroid Nodules. The Oncologist, 17(8), 1032–1038. <https://doi.org/10.1634/Theoncologist.2012-0013>
- **S.D., Finkelstein, S., Jackson, N., Toney, G., Kumar, C., Narick.** Microrna Profiling Addresses Mutational Heterogeneity In Individual Thyroid Nodules. 88 Th Annual Meeting Of The American Thyroid Association. (2018). Thyroid, 28(S1), P-1-A-158. <https://doi.org/10.1089/Thy.2018.29065.Abstacts>
- **S.L., Beaudenon-Huibregtse, L., Langfield, R., Shinde, M., Fahey, A., Choudhary, A., Adai.** Mirnas As Diagnostic Biomarkers To Distinguish Benign From Malignant Thyroid Tumors In Fine Needle Aspiration (Fna) Biopsies. 81st Annual Meeting Of The American Thyroid Association Meeting Abstracts & Agenda. (2011). Thyroid, 21(S1), A-1-A-110. <https://doi.org/10.1089/Thy.2011.2110.Abs>
- **Walts, A. E., Sacks, W. L., Wu, H. H., Randolph, M. L., & Bose, S.** (2018, November 1). A Retrospective Analysis Of The Performance Of The RosettaTag® Revealtm Thyroid Mirna And The Afirma Gene Expression Classifiers In A Cohort Of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. Diagnostic Cytopathology. John Wiley And Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/Dc.23980>
- **Wei, W. J., Shen, C. T., Song, H. J., Qiu, Z. L., & Luo, Q. Y.** (2016). Micrnas As A Potential Tool In The Differential Diagnosis Of Thyroid Cancer: A Systematic Review And Meta-Analysis. Clinical Endocrinology, 84(1), 127–133. <https://doi.org/10.1111/Cen.12696>
- **Yoruker, E. E., Terzioğlu, D., Teksoz, S., Uslu, F. E., Gezer, U., & Dalay, N.** (2016). Microrna Expression Profiles In Papillary Thyroid Carcinoma, Benign Thyroid Nodules And Healthy Controls. Journal Of Cancer, 7(7), 803–809. <https://doi.org/10.7150/Jca.13898>