

## Crosslinking Corneano para Ceratocone

Nº 225

Setembro/2016



produto/procedimento

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	2
2.	A DOENÇA .....	4
2.1	Definição, epidemiologia e aspectos clínicos do ceratocone.....	4
2.2	Tratamento do ceratocone .....	5
3.	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA.....	6
4.	MÉTODOS.....	7
5.	RESULTADOS .....	9
5.1	Resultados dos Desfechos Primários.....	9
5.2	Resultados dos Desfechos Secundários .....	12
5.3	Qualidade da Evidência pelo Sistema Grade.....	12
5.4	Síntese das Avaliações de Tecnologia Em Saúde .....	15
6.	INFORMAÇÕES ECONÔMICAS.....	16
7.	DISCUSSÃO .....	17
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	19
9.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	19
10.	CONSULTA PÚBLICA .....	19
11.	INFORMAÇÕES ADICIONAIS .....	20
12.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	23
13.	DECISÃO .....	24
14.	REFERÊNCIAS.....	25
15.	ANEXOS .....	28



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** *Crosslinking*

**Indicação:** Ceratocone

**Demandante:** Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde

**Contexto:** O ceratocone consiste em doença degenerativa do olho com incidência de 1 caso a cada 2.000 pessoas, que ocasiona deformidade da córnea e progressiva perda da acuidade visual, com impacto na qualidade de vida do paciente. O *crosslinking* consiste em procedimento terapêutico minimamente invasivo que visa bloquear a evolução do ceratocone, prevenindo ou adiando a realização de transplante de córnea. Aumenta a força biomecânica pela fotopolimerização altamente localizada do estroma corneal. Este procedimento não é ofertado pelo SUS, no entanto, tem sido utilizado por várias instituições privadas no país. Esta realidade tem gerado demanda crescente de solicitação de *crosslinking* ao sistema público, tanto por via administrativa, quanto judicial.

**Pergunta:** Qual a efetividade do *crosslinking* corneano na estabilização do ceratocone e prevenção de piora progressiva da acuidade visual?

**Evidências científicas:** Foram identificados 152 estudos sendo que, após a seleção, oito foram incluídos neste parecer: três revisões sistemáticas (duas com metanálise), quatro ensaios clínicos controlados randomizados e um controlado não randomizado. Foram identificadas 5 avaliações de tecnologia em saúde, sendo três do Canadá, uma da Argentina e uma da Suécia. A revisão da literatura demonstrou que o *crosslinking* corneano é um procedimento efetivo na estabilização do ceratocone, bloqueando sua progressão que é evidenciada pelas medidas de curvatura da córnea (nível moderado de evidência pelo GRADE e desfecho classificado como importante). Dos oito estudos, sete demonstraram redução das medidas da ceratometria ( $K_{max}$  e/ou  $K_{med}$ ) nos pacientes submetidos a *crosslinking*, com diferença estatisticamente significativa em relação ao pré-operatório e ao grupo controle. A acuidade visual, desfecho crítico, também apresentou nível moderado de evidência a favor do *crosslinking*. Apenas um estudo analisou ocorrência de transplante de córnea no acompanhamento de casos e controles. Todos os estudos negaram ocorrência de eventos adversos ou complicações graves ou permanentes. A análise das cinco avaliações de tecnologia em saúde sobre *crosslinking* evidenciou que, de forma geral, foram cautelosas na indicação do procedimento.

**Avaliação econômica:** Os custos do *crosslinking* corneano, calculados para a realidade do Hospital de Clínicas da Unicamp, são baixos (R\$ 292,72) e, com base nos dados de literatura



sobre a incidência do ceratocone, o gasto anual para o fornecimento desta tecnologia, mesmo considerando cobertura universal da população brasileira, seria de R\$ 712.480,48.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Considerando a incidência do ceratocone de dois casos em 100.000 habitantes e dados estimados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), para 2015, com população brasileira em 204.450.649 pessoas, estimou-se uma incidência de 4.088 casos de ceratocone, ao ano, no Brasil. Para estimativa dos casos de ceratocone que teriam indicação de *crosslinking*, adotou-se o proposto por Pron et al., 2011 (31): 80% dos casos de ceratocone em pacientes com idade até 25 anos e 45% dos casos de ceratocone em pacientes com idade superior. Desta forma, seriam 2.434 casos de *crosslinking* ao ano, com custo total de R\$ 712.480,48. Em cinco anos os gastos seriam de R\$3.562.402,40.

**Discussão:** O *crosslinking* corneano é um procedimento minimamente invasivo, de baixo custo e com risco reduzido de complicações. Há evidências de nível moderado sobre a sua eficácia na estabilização do ceratocone pelo acompanhamento das medidas de curvatura da córnea e de acuidade visual. Além disso, deve ser levada em consideração a possibilidade de que com o tratamento sendo feito no início da doença ocorrer uma diminuição da quantidade de transplantes de córnea. Em 2014 o SUS realizou 4.234 transplantes de córnea em consequência do Ceratocone, representando no SUS 31% dos casos de transplantes de córnea e um investimento de R\$8.764.380,00 (dados do CID -Classificação Internacional de Doenças).

**Recomendação da CONITEC:** A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável.

**Consulta pública:** Foram recebidas 4 contribuições, sendo todas por meio do formulário destinado a receber contribuições relacionadas à “experiência ou opinião”. Não foram recebidas contribuições no formulário “técnico-científico”. As contribuições foram a favor e concordaram totalmente com a recomendação preliminar favorável a incorporação do procedimento.

**Informações adicionais:** Foram solicitados pelo plenário novos dados para a apreciação do tema. Assim, após consulta ao Conselho Federal de Medicina confirmou-se que o procedimento não é experimental. Em relação ao valor do procedimento, após novos cálculos foi confirmado o valor de R\$ 292,72 por procedimento.

**Deliberação final:** Na 47ª reunião da CONITEC realizada nos dias 3 e 4 de agosto de 2016 o plenário da CONITEC recomendou a incorporação do Crosslinking corneano para o tratamento da ceratocone no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 201/2016. O tema será encaminhado para a decisão do Secretario da SCTIE.



**Decisão:** Incorporar o crosslinking corneano para o tratamento da ceratocone, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 30 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 183, de 22 de setembro de 2016, pág. 41.

## **2. A DOENÇA**

### **2.1 Definição, epidemiologia e aspectos clínicos do ceratocone**

Este relatório técnico sobre o tratamento de Crosslinking para Ceratocone foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias - NATS da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP.

O ceratocone consiste em doença degenerativa do olho que ocasiona deformidade da córnea, levando ao seu afinamento, abaulamento e enfraquecimento. Causa piora da acuidade visual, com impacto na qualidade de vida do paciente, além de outros sintomas de menor gravidade, tais como irritação ocular, halos luminosos e fotossensibilidade. A literatura relata que a incidência do ceratocone é baixa. Um estudo de acompanhamento populacional, ao longo de 48 anos, identificou uma incidência de 2 casos por 100.000 habitantes/ano e prevalência média de 54,5 casos por 100.000 habitantes (3). Estudos recentes relatam incidência de aproximadamente um caso a cada 2000 pessoas (1).

Frequentemente manifesta-se de forma bilateral, porém de forma assimétrica. A faixa etária prevalente dos pacientes é a puberdade, porém o quadro pode evoluir principalmente durante a segunda e terceira décadas de vida, excepcionalmente até a quinta década. A progressão do ceratocone varia entre pacientes e também no mesmo indivíduo ao longo do tempo, tendo evolução mais agressiva em pacientes jovens (4-6).

Não há alteração na incidência de ceratocone conforme gênero e raça, porém tem sido associado a doenças oculares prévias, tais como ceratoconjuntivite alérgica, retinite pigmentosa e amaurose congênita de Leber. Supõe-se também associação com doenças sistêmicas e do tecido conjuntivo. Fatores predisponentes incluem história de atopia, especialmente alergia ocular, uso de lentes de contato rígidas e fricção ocular vigorosa. Em torno de 13% dos casos tem história familiar da doença (6).





Os métodos mais frequentemente utilizados para avaliar a progressão do ceratocone são (4, 5):

- Acuidade visual - frequentemente analisada pela melhor acuidade visual corrigida (BCVA) e acuidade visual não corrigida (UDVA), medida por um logaritmo do ângulo mínimo de resolução (LogMAR) ou por linhas do teste de Snellen.
- Ceratometria: medida da curvatura da córnea em dioptrias ou milímetros.
- Topografia da córnea - medida da curvatura da córnea por três análises da ceratometria - máxima (Kmax), média (Kmed) e mínima (Kmin) - em dioptria (D).
- Paquimetria - medida da espessura da córnea em micra ( $\mu\text{m}$ ).

Os instrumentos utilizados para essas medidas são: ceratômetro, topógrafo, paquímetro e tomógrafo de córnea.

Há vários sistemas de classificação da evolução do ceratocone. A mais aceita em nosso meio consiste em alterações, na reavaliação do paciente no máximo em um ano, com:

- Aumento do astigmatismo corneal central de 1.00D ou mais;
- Aumento da ceratometria máxima (Kmax) de 1.00D ou mais;
- Aumento na refração subjetiva de 1.00DC ou mais(7-10).

A estabilização do ceratocone é medida através da manutenção ou regressão dos valores de ceratometria (Kmax, Kmed) em, pelo menos, um ano. Pode haver melhora nas medidas de acuidade, entretanto não é o objetivo do tratamento.

## 2.2 Tratamento do ceratocone

O tratamento inicial do ceratocone é por meio de óculos e lentes de contato. Quando ocorre progressão da doença e o tratamento inicial não é suficiente para promover capacidade visual adequada, pode-se lançar mão de tratamento cirúrgico, como o transplante de córnea ou a implantação de anel intraestromal corneano (4, 5).

O transplante de córnea é indicado em cerca de 10 a 20% dos casos de ceratocone (2). No Brasil, o ceratocone está entre as principais causas de transplante de córnea, variando de 14% a 36,09% das indicações nos estudos brasileiros (11-15). Apesar dos claros benefícios, o transplante de córnea está associado a custos assistenciais, desconforto e diversas



complicações ao paciente: falência primária, ressutura, infecção, rejeição, hipertensão intraocular e catarata (4, 16).

O *crosslinking* corneano se posiciona como alternativa terapêutica para conter a progressão do ceratocone, com o objetivo principal de preservar a acuidade visual do paciente e evitar ou postergar o transplante de córnea.

No Brasil, os equipamentos de luz ultravioleta A, específicos para *crosslinking* corneano, estão devidamente registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O procedimento vem sendo realizado por diversos hospitais especializados e clínicas de oftalmologia, porém não compõe o rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para cobertura obrigatória dos planos de saúde. Entretanto, há demanda judicial crescente de solicitação de *crosslinking* corneano, tanto ao sistema público, quanto no sistema privado<sup>1</sup>.

### 3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA

O *crosslinking* consiste em procedimento terapêutico minimamente invasivo que visa bloquear a evolução do ceratocone, por meio do aumento da força biomecânica, levando ao enrijecimento do tecido da córnea. Este fenômeno ocorre pela criação adicional de ligações químicas no estroma corneal, através fotopolimerização altamente localizada que minimiza a exposição de estruturas adjacentes do olho. Esta metodologia foi desenvolvida em meados dos anos 1990, por pesquisadores da Universidade de Dresden, Alemanha, com base no observado em processo fisiológico de *crosslinking* no tecido conectivo em pacientes com diabetes mellitus e angina. Na córnea, com o avanço da idade do indivíduo, naturalmente as fibras de colágeno desenvolvem quantidade superior de ligações covalentes, o que explica a estabilização do ceratocone em paciente com maior idade (10, 17).

A técnica clássica do *crosslinking* pode ser realizada com ou sem remoção do epitélio corneal (cerca de 7mm de diâmetro), mediante anestesia tópica. Utiliza solução de riboflavina isotônica a 0,1% (vitamina B2), com administração tópica, a cada cinco minutos, ao longo de meia hora, para saturar o estroma corneal. A riboflavina age como um fotossensibilizador que aumenta a absorção da luz ultravioleta A pela córnea. A radiação ultravioleta A é aplicada com 365nm, por 30 minutos, a 5 cm da córnea. Após a irradiação, o olho é enxaguado com solução

---

<sup>1</sup> Parecer técnico da ANS disponível no link:

[http://www.ans.gov.br/images/stories/A\\_ANS/Transparencia\\_Institucional/consulta\\_despachos\\_poder\\_judiciario/2014-crosslinkingdacornea.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/A_ANS/Transparencia_Institucional/consulta_despachos_poder_judiciario/2014-crosslinkingdacornea.pdf)



fisiológica, aplicado colírio antibiótico e anti-inflamatório e colocada lente de contato protetora. Estes colírios, além de lubrificante ocular e analgésicos são mantidos no pós-operatório por 1 semana. Neste período o paciente pode apresentar dor, lacrimejamento e embaçamento visual. Há também descrição na literatura de variações da técnica clássica, em geral, por meio de equipamentos que possibilitam a redução do tempo do procedimento (4, 6, 10, 17).

## 4. MÉTODOS

A realização desta avaliação de tecnologia seguiu o determinado nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Parecer Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (18).

A pergunta da investigação e a busca de evidências basearam-se na ferramenta PICO para definição da população, intervenção, comparador, desfechos e tipos de estudos (Quadro 1).

**Quadro 1. Definição do PICO e tipos de estudos**

<b>P</b>	Pacientes com ceratocone
<b>I</b>	Crosslinking corneano por técnica convencional (riboflavina e radiação ultravioleta A por 30 minutos)
<b>C</b>	Observação
<b>O</b>	Desfechos primários: Curvatura da córnea (Kmax, Kmed), acuidade visual e realização do transplante de córnea. Desfechos secundários: complicações e eventos adversos
<b>Tipo de estudos</b>	Estudos Clínicos Controlados, Revisões Sistemáticas, Metanálises, Avaliações de Tecnologias em Saúde

A pergunta foi estabelecida em:

Qual a efetividade do *crosslinking* corneano na estabilização do ceratocone e prevenção de piora progressiva da acuidade visual?

As estratégias de busca de evidências foram construídas e aplicadas por bibliotecária especialista em Ciências da Saúde, em agosto de 2015, utilizando Medical Subjects Headings (MeSH) e termos livres, adaptando-os conforme as especificidades de cada base eletrônica, sem restrição de ano ou de idioma de publicação. Foram pesquisadas cinco bases eletrônicas: Pubmed (Public Medline), Embase, Portal de Evidências da Bireme (Biblioteca Regional de



Medicina), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Biblioteca Cochrane. Foram também realizadas buscas em sites das agências de avaliação de tecnologias em saúde (busca otimizada INATHA) e buscas manuais para identificar estudos não publicados. As estratégias, segundo a base consultada, estão apresentadas no Anexo 1.

Durante o processo de busca, foi identificada uma revisão sistemática Cochrane, de 2014, que atendia ao PICO, sendo adotada como ponto de partida para seleção dos estudos incluídos. Desta forma, do resultado da busca inicial, foram triadas as revisões sistemáticas, metanálises e estudos clínicos controlados publicados a partir de 2014, cumprindo-se as etapas de análise do título, leitura do resumo, leitura do texto na íntegra e avaliação da qualidade da evidência para definição dos estudos incluídos na análise. Para as avaliações de tecnologias em saúde a seleção não fez restrição ao ano de publicação. Foi realizado consenso entre os autores a cada etapa da seleção e análise dos estudos.

Os critérios de inclusão dos estudos, portanto, foram:

- Atender ao PICO;
- Revisões sistemáticas, metanálises e estudos clínicos controlados a partir de 2014 (posteriores à busca para a Revisão Sistemática Cochrane sobre o tema);
- Avaliações de tecnologia sem restrição de ano de publicação.

Os critérios de exclusão foram:

- Estudos que não atendiam ao PICO;
- Estudo não comparativos, retrospectivos, série de casos, relato de caso e opinião de especialistas;
- Estudos comparando diferentes técnicas de *crosslinking*.

As metodologias adotadas para avaliação crítica de qualidade da evidência dos estudos foram:

- Para Revisões Sistemáticas e Metanálises - AMSTAR checklist (Assessment of Multiple Systematic Reviews) (19);
- Para Estudos Clínicos Controlados Randomizados - Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (20);
- Para Avaliações de tecnologia em Saúde - ATS - INATHA checklist (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) (18).

Para registro dos dados de cada estudo, foram utilizadas planilhas contendo: dados da publicação, desenho do estudo, população analisada, intervenção e comparador, tipo de



análise realizada, duração do estudo, desfechos previstos no PICO, avaliação de qualidade do estudo, conflito de interesses e conclusões do estudo. Para o estabelecimento da força da recomendação foi utilizado o sistema GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group) (21). A extração e análise dos dados de cada estudo foram realizadas por um dos pesquisadores e submetidas a discussão e validação pelos demais autores.

## 5. RESULTADOS

As etapas de seleção dos estudos, com o resultado da triagem, estão apresentadas no Anexo 2. Dos 152 estudos identificados, foram selecionados para inclusão neste parecer oito estudos, sendo duas revisões sistemáticas com metanálise, uma revisão sistemática, quatro estudos controlados randomizados e um controlado não randomizado. As características de cada estudo incluído, assim como as medidas de efeito para os desfechos estabelecidos, estão detalhados no Anexo 3. A avaliação da qualidade de evidência dos estudos incluídos consta no Anexo 4 e a relação dos estudos excluídos após leitura na íntegra, com os respectivos motivos, compõe o Anexo 5.

Abaixo está descrita a síntese dos estudos incluídos quanto aos desfechos primários elencados para este parecer.

### 5.1 Resultados dos Desfechos Primários

#### Síntese das revisões sistemáticas e metanálises

Sykakis et al., 2015 (6) desenvolveram uma revisão sistemática Cochrane (AMSTAR = 11) que incluiu três ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR) comparando uso de *crosslinking* (CXL) à conduta expectante, com total de 219 olhos (119 no grupo CXL e 100 no grupo controle) e acompanhamento mínimo de 12 meses. Não realizaram metanálise devido ao número insuficiente de estudos incluídos. O desfecho primário estabelecido para essa revisão sistemática foi o aumento da ceratometria em 1,5D ou superior, com 12 meses após o tratamento. Os estudos incluídos demonstraram risco relativo favorável ao *crosslinking*: O'Brart (RR 0,14, IC95% 0,01 a 2,61) (22); Wittig-Silva (RR 0,12, IC95% 0,01 a 2,00) (23). A diferença da média em LogMAR da UDVA também foi favorável ao CXL em um dos estudos, porém nos dois outros não houve diferença significativa. Quanto ao transplante de córnea,



citam que, no trabalho de Wittig-Silva (8), com acompanhamento de 3 anos, houve perda de 21 olhos no grupo controle sendo 5 por transplante de córnea, 12 por terem feito CXL e 4 por motivos pessoais. No grupo CXL houve somente 5 perdas por motivos pessoais. Sykakis et al (6) concluíram que, apesar dos inúmeros estudos prospectivos e retrospectivos disponíveis na literatura e o fato de CXL ser aceito em todo o mundo como um avanço no tratamento do ceratocone, a evidência é limitada devido à falta de ensaios clínicos randomizados devidamente conduzidos.

Li et al., 2015 (24) realizaram revisão sistemática e metanálise (AMSTAR = 8) com 6 ECCR, sendo 179 olhos no grupo CXL e 182 no grupo controle. O tempo de acompanhamento variou de 3 a 36 meses. Os resultados de diferença média ponderada da curvatura da córnea foram significativos tanto em Kmax (-2,05 D; IC 95% -3,10 a -1,00;  $P < 0,00001$ ), quanto em Kmed (-1,65 D; IC 95%: -2,51 a -0,80;  $P < 0,00001$ ). Houve também resultados significativos favoráveis ao CXL nas medidas de acuidade visual corrigida CDVA (-0,10 LogMAR; IC 95% -0,15 a -0,05;  $P < 0,00001$ ), porém o mesmo não ocorreu com as medidas de acuidade visual não corrigida UDVA. Os autores concluíram que o CXL é um procedimento seguro e efetivo para o tratamento de ceratocone, com resultados significativos na redução das medidas de topografia corneal, porém futuros estudos com acompanhamento longo e amostras maiores são necessários.

Chunyu et al., 2014 (25) fizeram revisão sistemática e metanálise (AMSTAR = 7) com 23 estudos, incluindo 4 ECCR, 11 estudos prospectivos controlados e 8 retrospectivos. A metanálise considerou 1.171 pacientes e 1.557 olhos. Os resultados do acompanhamento aos 18 meses foram favoráveis ao grupo controle quanto à curvatura da córnea (média da diferença do Kmax de 0,25 D, IC95% 0,06 a 0,45,  $P=0,01$ ), UDVA (média da diferença de 0,19 LogMAR, IC95% -0,07 a 0,45,  $P=0,15$ ) e CDVA (média da diferença de 0,37 LogMAR, IC95% 0,15 a 0,58,  $P=0,0009$ ). Os autores concluíram que o CXL é efetivo em estabilizar a progressão do ceratocone em 12 meses, mas não verificou diferença significativa nos desfechos após 18 meses de acompanhamento. Entretanto, o estudo apresenta fragilidades metodológicas e alta heterogeneidade que podem comprometer os resultados apresentados.

### **Síntese dos ensaios clínicos controlados**

Lang et al., 2015 (9) fizeram estudo randomizado, duplo cego e multicêntrico (avaliação de qualidade no Anexo 4) comparando grupo submetido a CXL (15 pacientes) e



grupo controle submetido a procedimento simulado (14 pacientes), acompanhados por média de 1.098 dias após tratamento. As medidas da curvatura da córnea pelo Kmax no grupo CXL apresentaram redução anual média de 0,35D ( $\pm$  0,58D), enquanto que no grupo controle houve aumento anual médio de 0,11D ( $\pm$ 0,61D) com  $p=0,02$ . Não houve diferença significativa nas medidas de CDVA (0,22 LogMAR  $\pm$  0,14 nos submetidos a CXL, versus 0,23 LogMAR  $\pm$ 0,27 nos controles,  $p=0,61$ ). Oito pacientes tiveram piora da acuidade visual: 4 pacientes do grupo CXL e 4 do grupo controle. A conclusão do estudo foi que há efeito benéfico do CXL como um tratamento para ceratocone progressivo detendo as alterações da topografia da córnea. No entanto, alguns dos pacientes tratados ainda apresentaram progressão da doença, ao passo que alguns controles não tratados melhoraram.

Sharma et al., 2015 (17) também realizaram estudo randomizado duplo cego (avaliação de qualidade no Anexo 4) comparando CXL (23 olhos) e procedimento simulado (20 olhos), com acompanhamento mínimo de 6 meses. A média do Kmax do grupo CXL, comparada ao grupo controle, foi de redução em  $2,8 \pm 1,3$  D com 6 meses de acompanhamento ( $p=0,01$ ). A acuidade visual pela UDVA no grupo CXL apresentou melhora média de  $0,11 \pm 0,06$  LogMAR, em 6 meses, enquanto que no grupo controle não houve alteração. A diferença entre os grupos foi significativa ( $p=0,01$ ). Não houve alteração nas medidas de CDVA nos dois grupos. Em conclusão, consideraram o CXL como procedimento minimamente invasivo, seguro e eficaz para deter a progressão do ceratocone.

Seyedian et al., 2015 (10) fizeram estudo randomizado (avaliação de qualidade no Anexo 4) com 26 pacientes, tendo como controle o olho contralateral, acompanhados por 12 meses. As medidas da curvatura da córnea apresentaram diferença significativa. Em Kmax, o grupo de CXL teve redução anual média de  $-0,22D (\pm -0,6D)$ , mediana  $-0,14D$ ; no grupo controle houve aumento anual médio de  $0,41D (\pm 0,74D)$ , mediana  $0,3D$ , com  $p=0,002$ . As medidas de CDVA no Grupo de CXL foram de  $-0,13$  LogMAR ( $\pm 0,21$ ), mediana  $-0,09$ , no grupo controle de  $-0,01$  LogMAR ( $\pm 0,19$ ), mediana  $0$ , com  $p=0,014$ .

O'Brart et al., 2015 (26) publicaram os resultados de sete anos de acompanhamento dos pacientes incluídos em ECCR, iniciado em 2011 (avaliação de qualidade no Anexo 4). Foram 36 olhos no grupo CXL e 29 olhos no controle. A medida média de Kmax no pré-operatório foi de  $48,23D \pm 3,49D$ . Após sete anos do CXL, passou a  $47,32D \pm 3,85D$ ,  $p < 0,001$ . Os 29 olhos não tratados tiveram aumento médio do Kmax de  $47,01D \pm 3,54D$  para  $47,87D$  (variação de 42,8 a 62,43D),  $p = < 0,05$ . As medidas de UDVA e CDVA nos pacientes submetidos a CXL apresentaram melhora significativa entre o pré-operatório e após sete anos ( $p < 0,001$ ),



porém no grupo controle não houve diferença significativa. Concluiu-se que o CXL propicia melhora na topografia e nos parâmetros medidos após um ano do procedimento, continuando e mantendo-se por cinco e sete anos.

Khattak et al., 2015 (27) realizaram estudo controlado, porém não randomizado (avaliação de qualidade no Anexo 4), com 50 olhos em cada braço do estudo e acompanhamento por 12 meses. Verificou-se diferença significativa nas medidas de Kmed ( $p=0,006$ ), no grupo CXL houve redução de  $-0,61D$ , IC95%  $-0,97$  a  $-0,25D$ ,  $p=0,001$ , enquanto que no grupo controle houve aumento de  $0,40D$  (IC95%  $-0,23$  a  $1,03D$ ),  $p=0,210$ . Para o Kmax também houve redução, porém as diferenças não foram significativas. Não houve diferença entre os grupos quanto à CDVA. Os autores concluíram que o CXL é um tratamento efetivo para bloquear a progressão do ceratocone e estabilizar a visão, com média significativa de redução do Kmed e esfericidade da córnea.

## **5.2 Resultados dos Desfechos Secundários**

Todos os estudos negaram ocorrência de eventos adversos ou complicações graves ou permanentes. A complicação mais frequente relatada foi embaçamento visual que teve resolução completa alguns meses após o CXL. Outros eventos adversos relatados foram: edema / erosão de córnea, infiltrado paracentral, vascularização periférica da córnea, inflamação da câmara anterior.

## **5.3 Qualidade da Evidência pelo Sistema Grade**

O GRADE (21) (Grading of Recommendations Assessment, Development as Evaluation) consiste em metodologia para graduar a qualidade das evidências e a força da recomendação para a tomada de decisão em saúde. A qualidade da evidência pode ser classificada em quatro níveis (alto, moderado, baixo e muito baixo) de acordo com o delineamento e as limitações do estudo. A importância relativa dos desfechos refere-se ao seu impacto para o paciente e para o processo de tomada de decisão, classificam-se em críticos, importantes e pouco importantes.

Os resultados identificados para os desfechos primários e secundários pelo sistema grade estão apresentados no Quadro 2.





**Quadro 2. Resultados dos desfechos primários e secundários pelo Sistema GRADE**

DESFECHO	Nº ESTUDOS	DELINEAMENTO	AValiação DE QUALIDADE	RESUMO DOS ACHADOS	GRADE	IMPORTÂNCIA
CURVATURA DA CórNEA	8	RS. Sykakis et al., 2015.(6)	AMSTAR: 11/11	Dos 8 estudos, 7 demonstraram redução das medidas da ceratometria (Kmax e/ou Kmed), com diferença estatisticamente significativa em relação ao pré-operatório e ao grupo controle. Um estudo teve resultados favoráveis ao grupo controle.	MODERADO	IMPORTANTE
		RS e MA. Li et al., 2015. (24)	AMSTAR: 8/11			
		RS e MA. Chunyu et al., 2014. (25)	AMSTAR: 7/11			
		ECCR. Lang et al., 2015. (9)	FC: 5 BV / 2 AV / 0 VI			
		ECCR. Sharma et al., 2015. (17)	FC: 5 BV / 0 AV / 2 VI			
		ECCR. Seyedian et al., 2015. (10)	FC: 2 BV / 2 AV / 3 VI			
		ECCR. O´Bart et al., 2015. (26)	FC: 5 BV / 1 AV / 1 VI			
		ECC. Khattak et al., 2015. (27)	FC: 2 BV / 4 AV / 1 Vi			
ACUIDADE VISUAL NÃO CORRIGIDA (UDVA)	5	RS. Sykakis et al., 2015. (6)	AMSTAR: 11/11	Dos 5 estudos que analisaram UDVA, 4 apresentaram melhora nas medidas em relação ao pré-operatório, sendo 2 com diferença estatisticamente significativa.	MODERADO	CRÍTICA
		RS e MA. Li et al., 2015. (24)	AMSTAR: 8/11			
		RS e MA. Chunyu et al., 2014. (25)	AMSTAR: 7/11			
		ECCR. Sharma et al., 2015. (17)	FC: 5 BV / 0 AV / 2 VI			
		ECCR. O´Bart et al., 2015. (26)	FC: 5 BV / 1 AV / 1 VI			
ACUIDADE VISUAL CORRIGIDA (CDVA)	7	RS e MA. Li et al., 2015. (24)	AMSTAR: 8/11	Dos 7 estudos, 3 apresentaram melhora nas medidas em relação ao pré-operatório, com diferença estatisticamente significativa. Três estudos não demonstraram diferença e 1 estudo teve resultados favoráveis ao grupo controle.	MODERADO	CRÍTICA
		RS e MA. Chunyu et al., 2014. (25)	AMSTAR: 7/11			
		ECCR. Lang et al. , 2015. (9)	FC: 5 BV / 2 AV / 0 VI			
		ECCR. Sharma et al., 2015. (17)	FC: 5 BV / 0 AV / 2 VI			
		ECCR. Seyedian et al., 2015. (10)	FC: 2 BV / 2 AV / 3 VI			
		ECCR. O´Bart et al. , 2015. (26)	FC: 5 BV / 1 AV / 1 VI			
		ECC. Khattak et al., 2015. (27)	FC: 2 BV / 4 AV / 1 Vi			



TRANSPLANTE DE CÓRNEA	1	RS. Sykakis et al., 2015. (6)	AMSTAR: 11/11	Um estudo com acompanhamento de 3 anos teve 5 transplantes de córnea no grupo controle (total 48 olhos) e nenhum caso no grupo CXL (total 46 olhos).	BAIXO	CRÍTICA
DESFECHO	Nº ESTUDOS	DELINEAMENTO	AVALIAÇÃO DE QUALIDADE	RESUMO DOS ACHADOS	GRADE	IMPORTÂNCIA
COMPLICAÇÕES E EVENTOS ADVERSOS	7	RS. Sykakis et al., 2015. (6)	AMSTAR: 11/11	Todos os estudos negaram ocorrência de eventos adversos ou complicações graves ou permanentes. A complicação mais frequente relatada foi embaçamento visual que se resolveu completamente em alguns meses após o CXL. Outros eventos adversos relatados: edema / erosão de córnea, infiltrado paracentral, vascularização periférica da córnea, inflamação da câmara anterior.	MODERADO	IMPORTANTE
		RS e MA. Li et al., 2015. (24)	AMSTAR: 8/11			
		RS e MA. Chunyu et al., 2014. (25)	AMSTAR: 7/11			
		ECCR. Lang et al., 2015. (9)	FC: 5 BV / 2 AV / 0 VI			
		ECCR. Sharma et al., 2015. (17)	FC: 5 BV / 0 AV / 2 VI			
		ECCR. Seyedian et al., 2015. (10)	FC: 2 BV / 2 AV / 3 VI			
		ECCR. O'Brart et al., 2015. (26)	FC: 5 BV / 1 AV / 1 VI			
ECC. Khattak et al., 2015. (27)	FC: 2 BV / 4 AV / 1 VI					

**Qualidade do estudo (1).** Para revisões sistemáticas AMSTAR: número de itens conformes do total de 11 itens. Para ECCR Ferramenta Cochrane (FC): baixo risco de viés (BV), alto risco de viés (AV), viés incerto (VI).



## 5.4 Síntese das Avaliações de Tecnologia Em Saúde

Foram identificadas nove avaliações de tecnologia em saúde, entretanto, quatro foram excluídas por serem duplicadas ou por terem sido revisadas. Das cinco avaliações de tecnologia em saúde incluídas, três foram realizadas no Canadá, uma na Argentina e uma na Suécia. Todas apresentam buscas na literatura anteriores às realizadas pela revisão sistemática Cochrane elaborada por Sykakis et al. (6), ou seja, não contemplam as publicações atuais sobre CXL.

O Canadá tem publicado avaliações sobre *crosslinking* corneal desde 2010. Os três pareceres canadenses mais recentes são:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH (5, 28, 29). Fez ampla revisão sistemática, tendo como desfechos a melhora na acuidade visual, estabilização da córnea, custos dos efeitos colaterais, custo-efetividade. Concluiu que os estudos analisados sugerem que o *crosslinking* possibilita melhora na acuidade visual e previne progressão do ceratocone com período de acompanhamento de até 48 meses. Alerta, porém, sobre a baixa qualidade metodológica dos estudos e falta de análises econômicas no contexto canadense.
- Leggett et al. Alberta Health and Wellness, 2012 (30). Revisão sistemática e metanálise, com 34 estudos, sendo os desfechos a estabilização do ceratocone, melhora da topografia da córnea, acuidade visual, efeitos colaterais, complicações e custos. A metanálise demonstrou que o *crosslinking* estaciona a progressão do ceratocone com melhora significativa, em 12 meses, da CDVA (-0,09 LogMAR CI95% -0,13 a -0,65), UDVA (0,07 LogMar CI95% 0,00 a 0,14) , Kmax (-1,50 CI95% -2,08 a -0,91), Kmed (-1,16 CI95% -1,73 a -0,59), Kmin (-1,13 CI95% -1,98 a -0,29) e paquimetria (-4,79 CI95% -10,10 a 0,53).
- Pron et al. Ontario Health Technology Assessment. 2011 (31). Avaliação de tecnologia com buscas em sete bases eletrônicas, sendo incluídos 17 estudos, com mais de 500 olhos submetidos a *crosslinking*. Os desfechos foram melhora da topografia corneal, acuidade visual e custos. Concluiu-se que há melhora significativa e relevante clinicamente na topografia da córnea no grupo CXL, em comparação aos não tratados, e que permaneceram nos acompanhamentos (até 2 anos). Evidência de nível moderado pelo GRADE.



Subsidiou a recomendação da Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC (32) pela disponibilização do *crosslinking* aos pacientes com ceratocone progressivo.

Na Argentina, Romano et al. realizaram informe rápido de ATS em 2013 que, por meio das buscas de evidências, incluiu três ECCR, duas diretrizes clínicas, três ATS e duas políticas de cobertura. Concluiu-se que os estudos sugerem que o *crosslinking* pode melhorar a acuidade visual e bloquear a evolução do ceratocone (33).

Na Suécia, Stenevi et al., em 2011 (4), fizeram revisão sistemática selecionando sete estudos para os desfechos transplante de córnea, curvatura da córnea, acuidade visual, complicações e efeitos colaterais. Concluiu-se que o *crosslinking* é simples, barato e com baixa frequência de complicações que não são graves. Porém, o nível de evidência do efeito benéfico do *crosslinking* para estabilizar o ceratocone progressivo e melhorar a acuidade visual ainda era muito baixo (GRADE +).

## 6. INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Os custos do *crosslinking* foram calculados para o Hospital de Clínicas da Unicamp com metodologia de custeio direto onde foram considerados os componentes de custos diretamente relacionados à execução do procedimento, sejam custos fixos (profissionais de saúde, depreciação do equipamento) ou custos variáveis (medicamentos, materiais) (34). Foi observada a realização de sete procedimentos de *crosslinking* corneano, com técnica clássica, no Ambulatório de Oftalmologia do HC-Unicamp, durante o mês de setembro de 2015, com a finalidade de mensurar e calcular a média do consumo de materiais, medicamentos e tempo dos profissionais de saúde.

A valoração dos componentes de custos teve como fonte a Divisão de Recursos Humanos, o Sistema de Almoxarifado e o Serviço de Farmácia do HC-Unicamp, com dados referentes a setembro de 2015. Nos itens que não são habitualmente adquiridos pelo hospital, considerou-se o preço de mercado. Para alocação dos custos referentes à aquisição do equipamento de *crosslinking*, foi adotada depreciação, considerando cinco anos de vida útil do equipamento e, como se trata de doença de baixa incidência, 100 procedimentos/ano.

Não foram considerados os custos referentes a consultas médicas e exames habituais para diagnóstico e acompanhamento do ceratocone, visto que se adotou, como premissa, que o procedimento *crosslinking* corneano deva ser implantado em serviço de saúde que já possua



ambulatório desta especialidade oftalmológica, com profissionais capacitados, estrutura e equipamentos, favorecendo a centralização dos casos e otimização dos recursos.

Os custos da realização do procedimento de *crosslinking* corneano, em um olho, na realidade do HC-Unicamp, somaram R\$ 292,72, incluindo gastos com os profissionais de saúde (R\$ 81,64), depreciação do equipamento (R\$ 147,00), materiais (R\$ 14,62) e medicamentos (R\$ 49,46). Os valores e a forma de cálculo dos custos estão detalhados no Anexo 6.

Considerando a incidência do ceratocone de dois casos em 100.000 habitantes (3) e dados estimados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), para 2015, com população brasileira em 204.450.649 pessoas, estimou-se uma incidência de 4.088 casos de ceratocone, ao ano, no Brasil. Para estimativa dos casos de ceratocone que teriam indicação de *crosslinking*, adotou-se o proposto por Pron et al., 2011 (31): 80% dos casos de ceratocone em pacientes com idade até 25 anos e 45% dos casos de ceratocone em pacientes com idade superior. Desta forma, seriam 2.434 casos de *crosslinking* ao ano, com custo total de R\$ 712.480,48.

Considerando os dados da literatura que relatam que 10 a 20% dos casos de ceratocone evoluem para transplante de córnea (2), haveria de 408 a 816 transplantes de córnea/ano, por esta indicação, no Brasil. Um transplante de córnea custa ao SUS R\$ 2.070,00 (dados do SIGTAB/Ministério da Saúde) o que levaria a gastos entre R\$ 844.560,00 a R\$ 1.689.120,00. Entretanto, segundo dados estatísticos da Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes, em 2014, foi realizado um total 13.456 transplantes de córnea no Brasil, sendo que, devido a ceratocone, ocorreram 4.234 transplantes (31% do total) que geraram gastos ao SUS de R\$ 8.764.380,00.

## 7. DISCUSSÃO

A revisão da literatura demonstrou que o *crosslinking* corneano é um procedimento efetivo na estabilização do ceratocone, bloqueando sua progressão que é evidenciada pelas medidas de curvatura da córnea (nível moderado de evidência pelo GRADE (21) e desfecho classificado como importante). Dos oito estudos, sete demonstraram redução das medidas da ceratometria (Kmax e/ou Kmed) nos pacientes submetidos a *crosslinking*, com diferença estatisticamente significativa em relação ao pré-operatório e ao grupo controle. Somente uma metanálise de 2014, com várias limitações metodológicas, apresentou resultados favoráveis ao



grupo controle (25). A acuidade visual foi classificada como desfecho crítico com nível de evidência moderado a favor do *crosslinking*. Apenas um estudo abordou o desfecho transplante de córnea, possibilitando baixo nível de evidência favorável ao grupo CXL. Todos os sete estudos que analisaram complicações após *crosslinking* relataram ausência de eventos graves ou permanentes, com nível de evidência moderado.

As limitações mais frequentemente identificadas nos estudos analisados foram: amostra pequena, acompanhamento por curto período, cegamento incompleto e falta de dados sobre transplante de córnea após o procedimento. Para futuro, há perspectivas de consolidação das evidências sobre o *crosslinking*, pois, segundo a base de registros de estudos clínicos Clinicaltrials.gov, existem 64 estudos em desenvolvimento sobre tratamento de ceratocone comparando o *crosslinking* à conduta expectante ou comparando diferentes variações da técnica original<sup>2</sup>.

A análise das cinco avaliações de tecnologia em saúde sobre *crosslinking* evidenciou que, de forma geral, foram cautelosas na indicação do procedimento, devido à baixa qualidade dos estudos da época. Mesmo assim, com base na ATS realizada por Pron et al., em 2011(31), a província canadense de Ontário, por meio da Ontario Health Technology Assessment – OHTAC (32), recomendou sua disponibilização. Das cinco ATS sobre *crosslinking*, a mais recente foi realizada no Canadá (5), em 2013, com atualização da busca de dados em 2014, não contemplando os estudos atuais que propiciam elevação do nível de evidência disponível sobre a eficácia do procedimento. Um protocolo clínico sobre ceratocone, elaborado pelo Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud do México, em 2010, apesar de não recomendar o *crosslinking* como rotina, já indicava sua realização em casos mais graves e situações especiais (35). Foram também identificadas outras duas ATS sobre *crosslinking* em desenvolvimento na Alemanha (36) e Austrália (37).

Os custos do *crosslinking* corneano são baixos e, com base nos dados de literatura sobre a incidência do ceratocone, o gasto anual para o fornecimento desta tecnologia, mesmo considerando cobertura universal da população, seria de R\$ 712.480,48. Logicamente haveria, nos primeiros anos do fornecimento do *crosslinking*, um gasto maior devido à demanda reprimida. Porém, a construção de protocolos clínicos para indicação do *crosslinking* e a existência de diversos serviços de saúde públicos especializados em oftalmologia de alto nível,

---

<sup>2</sup> Disponível pelo Link:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=crosslinking&cond=%22Keratoconus%22&pg=4>



no território nacional, possibilitariam a centralização da oferta deste procedimento em estrutura assistencial adequada, com equipe habilitada e racionalização dos recursos. Cabe destacar que, somente com transplantes de córnea em pacientes com ceratocone, em 2014, o Brasil teve gasto de R\$ 8.764.380,00.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O crosslinking corneano é procedimento minimamente invasivo, de baixo custo e com risco reduzido de complicações. Há evidências de nível moderado sobre a sua eficácia na estabilização do ceratocone pelas medidas de curvatura da córnea e de acuidade visual.

Indica-se o monitoramento da literatura quanto à publicação de resultados dos estudos em desenvolvimento, especialmente os que analisam, em acompanhamento longo, a manutenção dos benefícios do crosslinking e a efetiva redução dos casos de transplantes de córnea.

## **9. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do procedimento no SUS.

## **10. CONSULTA PÚBLICA**

A consulta pública nº 13/2016 referente ao relatório intitulado: “Crosslinking Corneano para Ceratocone “ foi realizada entre os dias 14/05/2016 a 02/06/2016. Ao todo, foram recebidas 4 contribuições, sendo todas por meio do formulário destinado a receber contribuições relacionadas à “experiência ou opinião” e não foram recebidas no formulário para contribuições “técnico-científicas”. Somente foram consideradas contribuições de consulta pública aquelas encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio. As contribuições foram a favor e concordaram totalmente com a recomendação preliminar favorável a incorporação do procedimento.



## 11. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Para subsidiar a apreciação do tema, o plenário da CONITEC solicitou a apresentação de informações adicionais acerca do valor do procedimento para inclusão na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS e se o procedimento é experimental. Assim, a Coordenação-Geral de Média e Alta complexidade – CGMAC/DAET/SAS/MS apresentou ao plenário a Nota Informativa Nº 056/2016.

### **NOTA INFORMATIVA Nº 056/2016**

**OBJETO:** Incorporação do procedimento *Cross linking* Corneano na Tabela SUS.

**DATA:** 29 de julho de 2016.

### **RETROSPECTIVA**

Em 04 de abril de 2015, a Coordenação-Geral de Média e Alta complexidade – CGMAC/DAET/SAS/MS demandou a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para avaliar o uso do crosslinking como método terapêutico do ceratocone, sua incorporação no SUS e conseqüente inclusão na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, como um procedimento específico, em virtude do número progressivo de ações judiciais a respeito.

Em sua 45ª reunião, ocorrida em 04 e 05 de maio do corrente ano, o plenário da CONITEC apreciou o parecer do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital de Clínicas da Universidade de Campinas (UNICAMP) e considerou que: 1) a colocação do anel intraestromal corneano, que já se encontra naquela Tabela, apresenta mais riscos de complicação e impede a realização posterior de crosslinking; 2) a riboflavina (que se usa em forma de colírio junto com a radiação UV, no procedimento do crosslinking); 3) os colírios pós-tratamento (antibióticos, corticoides e lubrificantes) já se encontram na rotina da dispensação farmacêutica do SUS; 4) o crosslinking deve fazer parte do Protocolo que trata de transplante de córnea; 5) o equipamento utilizado nesse tratamento possui registro na ANVISA e deve entrar na lista dos equipamentos financiáveis pelo Ministério da Saúde; e 6) o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação.

Acontecida a Consulta Pública, que teve apenas quatro contribuições (duas das quais de pacientes, sem considerações técnicas), o plenário da CONITEC, considerando as





informações sobre o preço do equipamento (pela UNICAMP, R\$ 78.000,00 do fabricante OPTICOS; pelo DGTIS/SCTIE/MS, R\$ 116.310,00 e, em posterior levantamento, R\$ 110.000,00 do fabricante MEDPHACOS), solicitou novo levantamento de preço para reavaliar o valor do procedimento estimado pelo NATS da UNICAMP em R\$ 292,72 (custo de material + R\$ 14,62, custo do equipamento/depreciação = R\$ 147,00 e custo de colírio e valor dos serviços profissionais = R\$ 81,64). O plenário solicitou também que se procedesse à consulta ao Conselho Federal de Medicina (CFM) para confirmar que o procedimento não seria experimental, ficando o tema novamente pautado para nova apreciação pelo plenário da CONITEC, à sua reunião de 03 e 04 de agosto próximo.

Naquilo que se refere ao posicionamento do Conselho Federal de Medicina informa-se o que se encontra no Parecer CFM nº 30/10: “Conclui-se que o cross linking do colágeno corneano é um procedimento eficaz, com baixo índice de complicações, podendo ser indicado para pacientes com ceratocone progressivo (...). Tem como objetivo retardar e/ou estabilizar a progressão da doença ceratocone e não é mais considerado procedimento experimental.”.

A CGMAC/DAET/SAS/MS considerou que o valor apresentado no estudo encontra-se de acordo com as informações obtidas de médicos especialistas associados ao Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO), ao qual fazem apenas algumas considerações: 1) que não foi considerado no estudo taxa de sala (centro cirúrgico) que gira em torno de R\$ 80,00; 2) que os colírios por serem estéreis possuem prazo de uso após abertos e, assim, deveria ser considerada uma margem de perda, caso não sejam utilizados em sua totalidade no prazo recomendado; e 3) deve-se considerar que este estudo foi realizado em outubro de 2015 e de lá para cá os medicamentos já podem ter sofrido reajustes.

Ressalta-se, porém, que o crosslinking é um procedimento que embora o valor nominal de medicamentos aumente anualmente, o valor de compra e venda é progressivamente cadente. Outrossim, consta que o crosslinking tem sido registrado e ressarcido no SUS como o procedimento Implante intraestromal (procedimento codificado como 04.05.05.014-3 e incluído na Tabela do SUS em 2008 e cujo valor ambulatorial é R\$ 515,97 e hospitalar 619,17, ou seja, ressarcimento de valores maiores e gerador de informação distorcida).

Assim, não há por que se ater à pesquisa sobre valores para aquisição do equipamento (emissor da luz UV), pois não impactará no valor do procedimento, visto que a proposta é de inclusão na Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis pelo Ministério da Saúde (RENEM), que é apresentada através do Sistema de Informação e



Gerenciamento de Equipamentos e Materiais (SIGEM), cujo valor de financiamento deverá ser avaliado e definido pelo DESIT/SE/MS. Além do mais, o valor proposto para o procedimento já considera custo de depreciação do equipamento.

Com o valor de R\$ 292,72, o gasto anual estimado do SUS com a incorporação dessa técnica e o tabelamento de um procedimento específico (mesmo considerando cobertura universal da população brasileira, seria de R\$ 712.480,48, considerando que 2.434 casos/ano teriam indicação de crosslinking) seria negativo, tendo-se sem conta os valores do procedimento 04.05.05.014-3 Implante intraestromal.

#### CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS

Ceratocone é o nome que se dá a uma doença degenerativa do olho que ocasiona deformidade da córnea, levando a progressiva perda da acuidade visual, com comprometimento da qualidade de vida do paciente. Há poucas opções terapêuticas, sendo que o tratamento convencional dos casos graves é o transplante de córnea que é indicado em cerca de 10% a 20% dos casos de ceratocone.

O crosslinking é um método terapêutico em que se submete a córnea a uma combinação de colírio de riboflavina (vitamina B2) e radiação ultravioleta por meio de equipamento específico para aplicação ocular. Durante o procedimento o epitélio corneano é retirado por raspagem, manualmente, em seguida são aplicadas gotas de riboflavina a 1%, em intervalos de 5 minutos, durante 30 minutos. Após assegurar que a riboflavina foi absorvida pelo tecido da córnea, inicia-se a aplicação da radiação UV, também por 30 minutos, mantendo-se a instilação da riboflavina a cada 5 minutos. Este tratamento tem por objetivo enrijecer o colágeno da córnea, impedindo a evolução de sua deformação e está indicado para pacientes que tenham boa qualidade visual com óculos ou lentes de contato e que tenham apresentado progressão da doença. É um tratamento pouco invasivo, de baixo custo, possui baixo índice de complicação após sua realização e retarda a indicação de transplante de córnea. Após o procedimento, usam-se colírios com antibiótico e anti-inflamatório, bem como lentes de contato protetoras.

O implante intra-estromal consiste de implante de um anel de um PMMA (um polímero acrílico, inerte) no interior do tecido corneano. Esse implante faz com que a superfície anterior da córnea fique mais plana, aproximando-se da curvatura normal. O resultado é a correção ou diminuição do astigmatismo e da irregularidade corneana. O



procedimento tem entrado em desuso, por ser um procedimento invasivo, com intercorrências e complicações pós-cirúrgicas e não ser definitivo.

#### PROPOSTAS

Incluir na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS o procedimento “Radiação para Crosslinking Corneano”.

Solicitar a inclusão do Sistema Emissor de Luz UV-A para Cross linking Corneano na Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis pelo Ministério da Saúde (RENEM), a ser apresentada no Sistema de Informação e Gerenciamento de Equipamentos e Materiais.

Propor a elaboração de Protocolo de Uso para o procedimento Radiação para Crosslinking Corneano, e não para transplante de córnea, como aventado pela CONITEC à sua 45ª reunião.

## **12. DELIBERAÇÃO FINAL**

Na 47ª reunião da CONITEC realizada nos dias 3 e 4 de agosto de 2016 os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do Crosslinking corneano para o tratamento da ceratocone. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 201/2016. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE.



### **13. DECISÃO**

#### **PORTARIA Nº 30, DE 20 DE SETEMBRO DE 2016**

Torna pública a decisão de incorporar o crosslinking corneano para o tratamento da ceratocone, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o crosslinking corneano para o tratamento da ceratocone, no âmbito do Sistema Único de Saúde -SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



## 14. REFERÊNCIAS

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297-319.
2. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, Davison CR, Buckley RJ. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology*. 1994;101(3):439-47.
3. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(3):267-73.
4. Stenevi U, Claesson M, Holmberg Y, Liljegren A, Toftgård A, Wonneberger W, et al. Corneal Crosslinking in Keratoconus. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2011 01 set. 2015]. Available from: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-rapport%20Corneal%20Cross%20linking%202011-07-25%20%20inkl%20bil.%20till%20publicering.pdf>.
5. Health CAFDaTi. Corneal Cross-linking with Riboflavin for Keratoconus: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness 2013 01 set. 2015]. Available from: <https://www.cadth.ca/corneal-cross-linking-riboflavin-keratoconus-review-clinical-and-cost-effectiveness>.
6. Sykakis E, Karim R, Evans J, Bunce C, Amissah-Arthur K, Patwary S, et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(9).
7. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25(9):S812-8.
8. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: Three-year results. *Ophthalmology*. 2014;121(4):812-21.
9. Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, Mackert MJ, Brunner T, Dollak S, et al. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:78.
10. Seyedian MA, Aliakbari S, MirafTAB M, Hashemi H, Asgari S, Khabazkhoob M. Corneal Collagen Cross-Linking in the Treatment of Progressive Keratoconus: A Randomized Controlled Contralateral Eye Study. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015;22(3):340-5.
11. Flores VGC, Dias HLR, de. CR. Indicações para ceratoplastia penetrante no Hospital das Clínicas-UNICAMP. *Arq Bras Oftalmol*. 70(3):505-8.
12. Adam Netto A, Botelho CAS, LC. F. Indicações e perfil epidemiológico dos pacientes submetidos à ceratoplastia. *Rev Bras Oftalmol*. 2014;73(3):162-6.
13. Neves RC, Boteon JE, Santiago APdMS. Indicações de transplante de córnea no Hospital São Geraldo da Universidade Federal de Minas Gerais. *Rev Bras Oftalmol*. 2010;69(2):84-8.
14. Salame ALA, Simon EJM, Leal F, Lipener C, D. B. Lente de contato em crianças: aspectos epidemiológicos. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(3):348-51.
15. Sano FT, Dantas PEC, Silvino WR, Sanchez JZ, Sano RY, Adams F, et al. Tendência de mudança nas indicações de transplante penetrante de córnea. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(3):400-4.



16. Mascaro VLDM, Scarpi MJ, Hofling-Lima AL, de. SL. Transplante de córnea em ceratocone: avaliação dos resultados e complicações obtidos por cirurgiões experientes e em treinamento. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(3):395-405.
17. Sharma N, Suri K, Sehra SV, Titiyal JS, Sinha R, Tandon R, et al. Collagen cross-linking in keratoconus in Asian eyes: visual, refractive and confocal microscopy outcomes in a prospective randomized controlled trial. *Int Ophthalmol.* 2015.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TeIEdDceT. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília2014. Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_3ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_3ed.pdf).
19. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
20. Carvalho APV de, Silva V, AJ. G. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn tratamento.* 2013;18(1).
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TeIEdDceTC-GdGdC. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília2014 01 set. 2015]. Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_sistema\\_grade.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf).
22. O'Brart DP, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(11):1519-24.
23. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg.* 2008;24(7):S720-5.
24. Li J, Ji P, Lin X. Efficacy of corneal collagen cross-linking for treatment of keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127079.
25. Chunyu T, Xiujun P, Zhengjun F, Xia Z, Z. F. Corneal collagen cross-linking in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2014;4:5652.
26. O'Brart DP, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J, et al. Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven-Year Follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2015.
27. Khattak A, Nakhli FR, Cheema HR. Corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in Saudi Arabia: One-year controlled clinical trial analysis. *Saudi Journal of Ophthalmology.* 2015.
28. Health CAfDaTi. Corneal Cross-Linking with Riboflavin for Keratoconus: clinical and cost-effectiveness 2012 01 set. 2015]. Available from: <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/aug-2012/RB0518%20Corneal%20Crosslinking%20Update%20Final.pdf>.
29. Health CAfDaTi. Corneal Cross-linking with Riboflavin for Keratoconus: Update of Clinical and Cost-effectiveness 2014 01 set. 2015]. Available from: <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/dec-2014/RA0712%20Corneal%20Collagen%20Cross-Linking%20Final.pdf>.



30. Leggett L, Hosein S, Lorenzetti D, Rose S, Clement F. Corneal crosslinking for keratoconus and other corneal thinning disorders 2012 01 set. 2015]. Available from: [https://wcm.ucalgary.ca/iph/system/files/cxl\\_corneal-cross-linkage.pdf](https://wcm.ucalgary.ca/iph/system/files/cxl_corneal-cross-linkage.pdf).
31. Pron G, Ieraci L, Kaulback K. Collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-a for corneal thinning disorders: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2011;11(5):1-89.
32. Committee OHTA. Collagen Cross-Linking Using Riboflavin and Ultraviolet-A for Corneal Thinning Disorders. Ontario: OHTAC; 2011 01 set. 2015]. Available from: [http://www.hqontario.ca/en/ohat/tech/pdfs/2011/rev\\_CXL\\_November.pdf](http://www.hqontario.ca/en/ohat/tech/pdfs/2011/rev_CXL_November.pdf).
33. Romano M, García Martí S, Alcaraz A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, Bardach A, et al. Cross linking del colágeno corneal para pacientes con queratocono. Buenos Aires 2013 01 set. 2015]. Available from: [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).
34. Martins E. Contabilidade de custos. São Paulo: Atlas; 2003.
35. México SdS. Diagnóstico y manejo del queratocono. 2010 10 set. 2015]. Available from: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>.
36. Gesundheitswesen IfQuWi. UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus N15-05. Köln 2015. Available from: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/n15-05-uv-vernetzung-mit-riboflavin-bei-keratokonus.6714.html>.
37. (HTA) AGHTA. Final protocol to guide the assessment of Corneal Collagen Cross Linking (CXL) for patients with corneal ectatic disorders who are at risk of progression or showing evidence of progression. 2015 01 set. 2015]. Available from: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/778EA394D4B813AECA257D7A0029E640/\\$File/1392-CCXL-FinalProtocol-accessible.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/778EA394D4B813AECA257D7A0029E640/$File/1392-CCXL-FinalProtocol-accessible.pdf).
38. Ziaei M, Barsam A, Shamie N, Vroman D, Kim T, Donnenfeld ED, et al. Reshaping procedures for the surgical management of corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(4):842-72.



## 15. ANEXOS

### ANEXO 1 - Estratégias de busca de evidências

Mesh Terms:

- Corneal Diseases
- Keratoconus
- Cross-Linking Reagents
  - Reagents, Cross-Linking
  - Crosslinking Reagents
  - Reagents, Crosslinking
  - Bifunctional Reagents
  - Reagents, Bifunctional
  - Cross Linking Reagents
  - Linking Reagents, Cross
  - Reagents, Cross Linking
- Riboflavin
  - Vitamin B2
  - Vitamin B 2

Outros termos de busca:

- Corneal collagen
- Corneal crosslinking



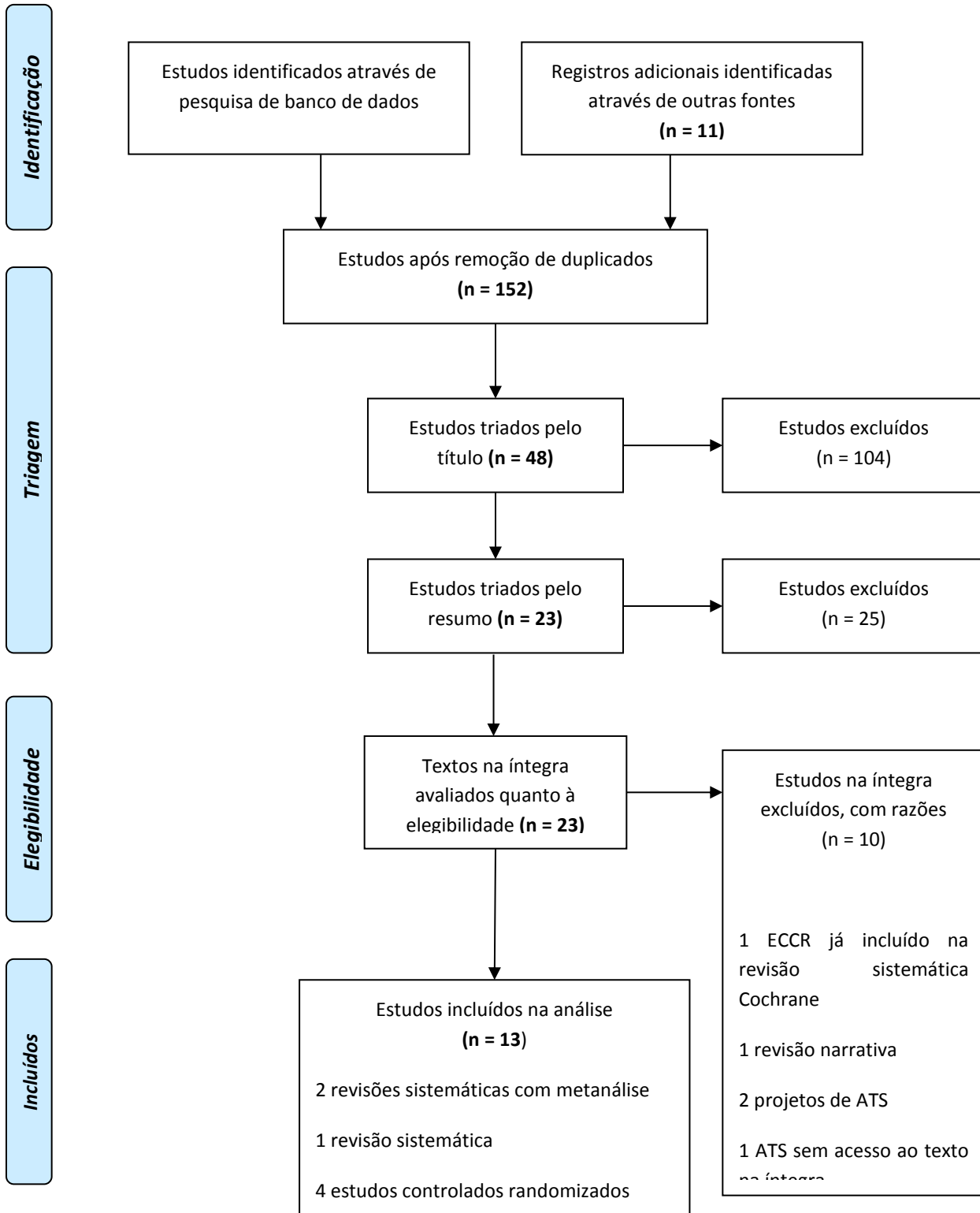


Estratégias de busca nas diferentes bases

Base	Estratégia	Resultado
<b>PubMed</b>	((Keratoconus[MeSH Terms]) AND (((Riboflavin[MeSH Terms]) AND Vitamin B2[MeSH Terms]) AND Vitamin B 2[MeSH Terms])) AND (((((((((((Cross-Linking Reagents[MeSH Terms]) AND Reagents, Cross-Linking[MeSH Terms]) AND Crosslinking Reagents[MeSH Terms]) AND Reagents, Crosslinking[MeSH Terms]) AND Bifunctional Reagents[MeSH Terms]) AND Reagents, Bifunctional[MeSH Terms]) AND Cross Linking Reagents[MeSH Terms]) AND Linking Reagents, Cross[MeSH Terms]) AND Reagents, Cross Linking[MeSH Terms])) OR corneal crosslinking)) AND Corneal collagen Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; Review	75
<b>Embase</b>	<b>#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4</b> <b>#4 corneal AND ('collagen'/exp OR collagen) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim</b> <b>#3 cross AND linking AND ('reagent'/exp OR reagent) OR corneal AND ('crosslinking'/exp OR crosslinking) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim</b> <b>#2 'riboflavin'/exp OR riboflavin AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim</b> <b>#1 'keratoconus'/exp OR keratoconus AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim</b>	29
<b>Portal de Evidências Bireme</b>	tw:(tw:(keratoconus AND crosslinking) AND tag:(("clinical trials" OR "technology assessments" OR "systematic reviews")) AND tag:(("clinical trials" OR "technology assessments" OR "systematic reviews")) AND year:(("2012" OR "2013" OR "2011" OR "2014" OR "2010" OR "2009"))	37
<b>Lilacs</b>	Keratoconus [Palavras] and Cross-Linking Reagents [Palavras]	5
<b>Biblioteca Cochrane</b>	crosslinking	3
<b>Busca otimizada INAHTA</b>	corneal crosslinking (estudos em ATS, REvisões sistemáticas)	29
<b>Outras fontes</b>	Busca manual	11
<b>Total</b>		<b>189</b>



## ANEXO 2 - Fluxograma da seleção dos estudos





### ANEXO 3 - Características e resultados dos estudos incluídos

Resultados das revisões sistemáticas e metanálises

ESTUDO / ANO / PAÍS	DESENHO / INTERVENÇÃO E COMPARADOR	Nº ESTUDOS / POPULAÇÃO (pacientes e olhos)	PERÍODO / DURAÇÃO / ACOMPANHAMENTO	DESFECHO 1 - Curvatura da córnea (Kmax e Kmed em dioptria)	DESFECHO 2 - Acuidade visual não corrigida - UDVA (logMAR ou Snellen)	DESFECHO 3 - Acuidade visual corrigida - CDVA (logMAR ou Snellen)	DESFECHO 4 - Transplante de córnea	DESFECHO 5 - Complicações / eventos adversos	DESFECHO 7 - Outros	QUALIDADE DO ESTUDO (1)/ limitações/ conflito de interesses, observações	CONCLUSÃO DO ESTUDO
<b>Sykakis (6) E et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. 2015. Reino Unido.</b>	Revisão sistemática. CXL convencional x não tratamento (apenas 1 estudo com tratamento simulado)	3 ECCR (Witting-Silva 2008; O'Brart 2011; Hersh 2011). Total de 219 olhos analisados (119 grupo CXL e 100 grupo controle)	Buscas até agosto de 2014. Acompanhamento mínimo dos estudos de 12 meses.	<b>Progressão do ceratocone em mais que 1.5 D, em 12 meses após tratamento.</b> Dois estudos com RR (IC95%) favorável ao CXL: O'Brart 0,14 (0,01 a 2,61); Witting-Silva 0,12 (0,01 a 2,00). Hersh 2011 não avaliou. <b>Progressão do ceratocone em mais que 1.5 D em 36 meses.</b> Um estudo RR (IC95%): Witting-Silva	Witting-Silva: Diferença da Média (DM) em logMAR = -0.20 (-0.31 a -0.09). O'Brart DM de decimal equivalente de Snellen = 0.07 (-0.04 a 0.18); p=0.2. Hersh 2011 relatou não haver diferença entre os grupos.	Não avaliado	Cita que no trabalho de Witting-Silva 2014 de acompanhamento aos 3 anos, houve perda de 21 olhos no grupo controle (total 48 olhos) sendo 5 por transplante de córnea; 12 por terem feito CXL e 4 por motivos pessoais. No grupo CXL (total 46	O'Brart relataram 3 pacientes do grupo CXL com eventos adversos incluindo edema de córnea, inflamação da câmara, erosão corneal recorrente. Witting-Silva relatou 3 pacientes do grupo CXL com edema corneal discreto, infiltrado paracentral, vascularização periférica da	Não avaliado	<b>AMSTAR 11/11.</b> Apenas 3 ECCR, sem possibilidade de metanálise.	Apesar dos inúmeros estudos prospectivos e retrospectivos disponíveis na literatura e o fato de que CXL ser aceito em todo o mundo como um avanço no tratamento do ceratocone, a evidência é limitada devido à



				0,03 (0,00 a 0,43). Média da diferença do Kmax em 12 meses. Um estudo, Witting-Silva -1.92(-2.54 a -1.30). Demais estudos não avaliaram.			olhos) somente 5 perdas por motivos pessoais.	córnea, infiltrado subepitelial e inflamação da câmara. Não houve evento adverso nos grupos controles.			falta de ensaios clínicos randomizados devidamente conduzidos.
<b>Li (24) et al. Efficacy of Corneal Collagen Cross-Linking for Treatment of Keratoconus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2015.China</b>	Revisão sistemática e metanálise. CXL convencional x não tratamento	6 ECCR com 179 olhos no grupo CXL e 182 olhos no grupo controle. Destes, 2 estudos com grupo controle com procedimento simulado	Buscas de janeiro de 2000 a Setembro de 2014. Período de acompanhamento: 1 estudo por 3 meses, 3 estudos por 12 meses, 1 estudo por 18 meses e 1 estudo por 36 meses	6 estudos. Diferença de média ponderada Kmax = -2.05 D; IC 95% -3,10 a -1,00; P < 0,00001. Diferença de média ponderada Kmed = -1,65 D; IC 95%: -2.51 a -0,80; P < 0,00001	5 estudos. Diferença de média ponderada UDVA = -0,18 LogMAR; IC 95% -0,39 a 0,04; P = 0,105	6 estudos. Diferença de média ponderada UDVA = -0,10 LogMAR; IC 95% -0,15 a -0,05; P < 0,00001	Não avaliado	Não houve nenhum caso grave de complicação. 4 estudos relataram embaçamento visual em todos os pacientes CXL com total resolução. Nos 179 olhos CXL também se identificou 1 caso de erosão de córnea recorrente, 2 casos de edema de córnea, 2 casos de infiltrado estéril e um	3 estudos. Diferença de média ponderada Espessura da córnea = 2,53 μm; IC 95% -13,99 a 19,05; P = 0.767. 2 estudos. Diferença de média ponderada pressão intraocular = 0,41 mmHg; IC 95% -0,38	<b>AMSTAR 8/11</b> , não relata projeto prévio. Sem conflitos de interesse.	CXL é um procedimento seguro e efetivo para o tratamento de caratocone com resultados significativos na redução das medidas de topografia corneal. Futuros estudos com acompanhamento longo e



								caso de inflamação da câmara anterior. houve 1 caso de falha terapêutica do CXL com progressão do ceratocone.	a -1,20; P = 0,313		amostras maiores são necessários.
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--------------------	--	-----------------------------------

Qualidade do estudo (1). Para revisões sistemáticas AMSTAR: número de itens conformes do total de 11 itens. Para ECCR Ferramenta Cochrane: baixo risco de viés (BV), alto risco de viés (AV), viés incerto (VI).

ESTUDO / ANO / PAÍS	DESENHO / INTERVENÇÃO E COMPARADOR	Nº ESTUDOS / POPULAÇÃO (pacientes e olhos)	PERÍODO / DURAÇÃO / ACOMPANHAMENTO	DESFECHO 1 - Curvatura da córnea (Kmax e Kmed em dioptria)	DESFECHO 2 - Acuidade visual não corrigida - UDVA (logMAR ou Snellen)	DESFECHO 3 - Acuidade visual corrigida - CDVA (logMAR ou Snellen)	DESFECHO 4 - Transplante de córnea	DESFECHO 5 - Complicações / eventos adversos	DESFECHO 7 - Outros	QUALIDADE DO ESTUDO (1)/ limitações/ conflito de interesses, observações	CONCLUSÃO DO ESTUDO
<b>Chunyu (25) et al. Corneal collagen cross-linking in keratoconus: A systematic review</b>	Revisão sistemática e metanálise. CXL convencional x não tratamento	23 estudos sendo: 4 ECCR, 11 prospectivos controlados e 8 retrospectivos.	Outubro 2007 a março de 2014 - somente em Inglês. Acompanhamento variou de 6 a 60	6 estudos, sendo apenas 2 ECCR, com total de 209 olhos. Média da diferença do Kmax 0,25 D (0,06 a 0,45). P=0,01 a favor do controle	4 estudos, sendo apenas 2 ECCR, com total de 130 olhos. Média da diferença 0,19 LogMAR(-0,07 a 0,45). P=0,15 a favor do controle	5 estudos, sendo apenas 2 ECCR, com total de 181 olhos. Média da diferença 0,37 LogMAR (0,15 a 0,58). P=0,0009 a favor do	Não avaliado	Não avaliado	Espessura da córnea. 6 estudos, sendo apenas 2 ECCR, com total de 209 olhos.	<b>AMSTAR 7/11.</b> Inconsistências entre os dados apresentados nas tabelas, estudos referenciados e dados dos	O CXL é efetivo em estabilizar a progressão do ceratocone em 12 meses sob certas condições,



and meta-analysis. 2014. China		Metanálise com 1171 pacientes e 1557 olhos.	meses			controle			Média da diferença -0,04 $\mu$ m (-0,23 a 0,16). P=0,73	estudos primários, comprometendo os resultados da metanálise. Alta heterogeneidade entre os estudos. Sem conflitos de interesse.	mas não se verificou diferença significativa nos desfechos entre CXL e controles após 18 meses de acompanhamento.
--------------------------------	--	---	-------	--	--	----------	--	--	---	--	---

#### Resultados dos estudos clínicos controlados

ESTUDO / ANO / PAÍS	DESENHO / INTERVENÇÃO E COMPARADOR	Nº ESTUDOS / POPULAÇÃO (pacientes e olhos)	PERÍODO / DURAÇÃO / ACOMPANHAMENTO	DESFECHO 1 - Curvatura da córnea (Kmax e Kmed em dioptria)	DESFECHO 2 - Acuidade visual não corrigida - UDVA (logMAR ou Snellen)	DESFECHO 3 - Acuidade visual corrigida - CDVA (logMAR ou Snellen)	DESFECHO 4 - Transplante de córnea	DESFECHO 5 - Complicações / eventos adversos	DESFECHO 7 - Outros	QUALIDADE DO ESTUDO (1)/ limitações/ conflito de interesses, observações	CONCLUSÃO DO ESTUDO
Lang (9) et al. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and	ECCR, duplo cego, multicêntrico (3 serviços de oftalmologia). CXL convencional x procedimento simulado	29 pacientes com ceratocorne, média de idade 28 anos (17 a 53). Grupo tratamento: 15. Grupo controle:	Média de acompanhamento por 1.098 dias (802 a 1.131)	Grupo de CXL = redução anual média do Kmax de 0,35D ( $\pm$ 0,58D). Grupo controle = aumento anual médio de 0,11D ( $\pm$ 0,61D). P=0,02	Não avaliado	Medida no final do estudo. Grupo de CXL = 0,22 LogMAR ( $\pm$ 0,14). Grupo controle = 0,23 LogMAR( $\pm$ 0,27). P=0,61	Não avaliado	Grupo CXL: todos os pacientes tiveram embaçamento visual que desapareceu em até 3 anos. 14 pacientes tiveram erosão da córnea pela desepitelização. Grupo	Espessura da córnea. Grupo de CXL = 449 $\mu$ m ( $\pm$ 72). Grupo controle = 467 $\mu$ m ( $\pm$ 24). P=0,96. Oito pacientes	<b>Ferramenta Cochrane: 5 BV / 2 AV / 0 VI.</b> Limitação: tamanho da amostra. Pelo cálculo com poder de 80% seriam 65 pacientes em cada braço e acompanhamento de 2	O estudo confirma um efeito benéfico do CXL como um tratamento para ceratocone progressivo detendo as alterações da



<p>safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. 2015. Alemanha .</p>		<p>14 pacientes</p>						<p>controle: 4 pacientes com embaçamento visual e 3 pacientes com erosão de córnea. P&lt;0,01</p>	<p>tiveram piora da acuidade visual: 4 pacientes do grupo CXL e 4 do grupo controle</p>	<p>anos. Não conseguiram a amostra e fecharam o estudo com total de 30 casos. Não houve comprovação da progressão do ceratocone para inclusão no estudo. Autores relatam não terem, porém estudo foi financiado por fabricante Peschke Meditrade GMBH</p>	<p>topografia da córnea. No entanto, alguns dos pacientes tratados ainda apresentaram progressão da doença, ao passo que alguns controles não tratados melhoraram.</p>
ESTUDO / ANO / PAÍS	DESENHO / INTERVENÇÃO E COMPARADOR	Nº ESTUDOS / POPULAÇÃO (pacientes e olhos)	PERÍODO / DURAÇÃO / ACOMPANHAMENTO	DESFECHO 1 - Curvatura da córnea (Kmax e Kmed em dioptria)	DESFECHO 2 - Acuidade visual não corrigida - UDVA (logMAR ou Snellen)	DESFECHO 3 - Acuidade visual corrigida - CDVA (logMAR ou Snellen)	DESFECHO 4 - Transplante de córnea	DESFECHO 5 - Complicações / eventos adversos	DESFECHO 7 - Outros	QUALIDADE DO ESTUDO (1)/ limitações/ conflito de interesses, observações	CONCLUSÃO DO ESTUDO



<p><b>Sharma (17) et al. Collagen cross-linking in keratoconus in Asian eyes: visual, refractive and confocal microscopy outcomes in a prospective randomized controlled trial. 2015. Índia.</b></p>	<p>ECCR, duplo cego. CXL convencional x procedimento simulado.</p>	<p>43 olhos em 43 pacientes . 23 olhos no grupo CXL e 20 no grupo controle</p>	<p>Acompanha-mento mínimo de 6 meses</p>	<p>Ceratometria - Grupo CXL = regressão média de <math>1,2 \pm 0,8</math> D em 6 meses (<math>p=0,01</math>). Grupo controle sem alteração significativa. Média do Kmax comparada ao grupo controle foi de <math>2,8 \pm 1,3</math> D em 6 meses (<math>p=0,01</math>) Refração - Grupo de CXL = redução de <math>0,62 \pm 0,34</math> D após 6 meses (<math>p=0,01</math>). Grupo controle = sem alteração. Diferença entre os grupos em 6 meses com <math>p=0,01</math>.</p>	<p>Grupo CXL = melhora média de LogMAR <math>0,11 \pm 0,06</math> em 6 meses. Grupo controle = sem alteração. Diferença entre os grupos significativa <math>p=0,01</math></p>	<p>Sem alteração nos dois grupos</p>	<p>Não avaliado</p>	<p>Embaçamento visual temporário em 10 olhos que desapareceram em 3 meses.</p>	<p>Espessura da córnea. Grupo de CXL = redução de <math>22,7 \pm 10,3 \mu\text{m}</math> em 6 meses (<math>p=0,01</math>) grupo controle = sem alteração</p>	<p><b>Ferramenta Cochrane: 5 BV / 0 AV / 2 VI.</b> Limitação: tamanho da amostra. Poucas informações sobre a ocultação da randomização. Sem conflitos de interesse.</p>	<p>Considerou o CXL como procedimento minimamente invasivo, seguro e eficaz para deter a progressão do ceratocone.</p>
--	--	--	--	--	---	--------------------------------------	---------------------	--	--	---	--





<b>Syedian (10) et al. Corneal Collagen Cross-Linking in the Treatment of Progressive Keratoconus: A Randomized Controlled Contralateral Eye Study. 2015. Irã</b>	ECCR, olho de controle contralateral. CXL convencional x não tratamento.	Amostra inicial de 35 pacientes com ceratocorne bilateral, mas foram incluídos apenas de 26 pacientes (9 pacientes não cumpriram follow up). Olhos randomizados para grupo CXL e controle.	Acompanhamento com 1, 3, 6, 9 e 12 meses	Kmax. Grupo de CXL = redução anual média do Kmax de - 0,22D ( $\pm$ -0,6D), mediana - 0,14D. Grupo controle = aumento anual médio de 0,41D ( $\pm$ 0,74D), mediana 0,3D. P=0,002. Kmed. Grupo de CXL em 12 meses = - 0,09D ( $\pm$ - 0,38D), mediana -0,07D. Grupo controle = 0,41 ( $\pm$ 0,56D), mediana 0,27. P=0,002.	Não avaliado	Grupo de CXL em 12 meses = - 0,13 LogMAR ( $\pm$ 0,21), mediana - 0,09). Grupo controle = - 0,01 LogMAR ( $\pm$ 0,19), mediana 0. P=0,014	Não avaliado	Todos os casos de CXL tiveram embaçamento visual que se resolveu completamente entre 3 a 6 meses.	Em 3 casos de CXL (12%) o ceratocone progrediu apesar do tratamento, considerados como insucesso.	<b>Ferramenta Cochrane: 2 BV / 2 AV / 3 VI.</b> Tamanho da amostra, olho contralateral, sem informações sobre cegamento dos avaliadores, 9 perdas não justificadas. Sem conflitos de interesse.	O CXL pode estabilizar a progressão do ceratocone na maioria dos casos sem causar complicações sérias.
---	--	--	--	---	--------------	---	--------------	---	---	---	--

Qualidade do estudo (1). Para revisões sistemáticas AMSTAR: número de itens conformes do total de 11 itens. Para ECCR Ferramenta Cochrane: baixo risco de viés (BV), alto risco de viés (AV), viés incerto (VI).



ESTUDO / ANO / PAÍS	DESENHO / INTERVENÇÃO E COMPARADOR	Nº ESTUDOS / POPULAÇÃO (pacientes e olhos)	PERÍODO / DURAÇÃO / ACOMPANHAMENTO	DESFECHO 1 - Curvatura da córnea (Kmax e Kmed em dioptria)	DESFECHO 2 - Acuidade visual não corrigida - UDVA (logMAR ou Snellen)	DESFECHO 3 - Acuidade visual corrigida - CDVA (logMAR ou Snellen)	DESFECHO 4 - Transplante de córnea	DESFECHO 5 - Complicações / eventos adversos	DESFECHO 7 - Outros	QUALIDADE DO ESTUDO (1)/ limitações/ conflito de interesses, observações	CONCLUSÃO DO ESTUDO
O'Brart (26) et al. Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven-Year Follow-up. 2015. Reino Unido.	ECCR (estudo inicial O'Brart 2011). CXL convencional x não tratado.	Amostra total de 42 olhos submetidos a CXL, sendo 36 olhos incluídos na análise. Controle de 29 olhos não tratados.	Acompanhamento de 69 a 97 meses, média 77,5 meses	Kmax médio pré-operatório 48,23D ± 3,49D. Após 7 anos 47,32D ± 3,85D, p=< 0,001. Os 29 olhos não tratados tiveram, entre 18 a 95 meses (média de 68 meses), aumento do Kmax médio de 47,01D ± 3,54D para 47,87D (variação de 42,8 a 62,43D), p=<0,05	Decimal Snellen pré-operatório 0,32 ± 0,26. Após 7 anos 0,46 ± 0,5, p=0,0005. Nos 29 olhos não tratados, entre 18 a 95 meses (média de 68 meses), foi de 0,43 (variação de 0,5 a 1,2, p=0,4)	Decimal Snellen pré-operatório 0,85 ± 0,25. Após 7 anos 0,96 ± 0,17, p=< 0,0001. Nos 29 olhos não tratados, entre 18 a 95 meses (média de 68 meses), não houve mudança 0,92 p=0,9.	Não avaliado	Não houve evento adverso tardio	Espessura da córnea pré-operatório 488µm ± 37µm. Após 7 anos 484 ± 40µm p=0,4. Nos 29 olhos não tratados, entre 18 a 95 meses (média de 68 meses), foi de 495µm (variação de 430 a 555), p=0,7	<b>Ferramenta Cochrane: 5 BV / 1 AV / 1 VI.</b> Houve 6 perdas (3 perderam acompanhamento, 1 óbito não relacionado, 2 implantaram anel intraestromal). Sem conflitos de interesse.	O seguimento demonstra melhora na topografia e nos parâmetros após 1 ano do procedimento, mantendo-se por 5 e 7 anos.



<p><b>Khattak (27) et al. Corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in Saudi Arabia: One-year controlled clinical trial analysis. 2015. Arábia Saudita</b></p>	<p>ECC. CXL convencional x não tratamento.</p>	<p>Grupo CXL = 50 olhos de 43 pacientes . Grupo controle= 50 olhos de 33 pacientes . Não relata randomização e cegamento.</p>	<p>Acompanha-mento em 1, 3, 6 e 12 meses</p>	<p>Kmax em 12 meses. Grupo de CXL = redução de - 0,54D (IC95% - 1,73 a 0,66D), p=0,371. Grupo controle = aumento de 1,14D( IC95% - 0,86 a 3,13D), p=0,259. Entre os grupos p= 0,152. Kmed em 12 meses. Grupo de CXL = -0,61D (IC95% -0,97 a - 0,25D),p=0,001. Grupo controle = 0,40D (IC95% - 0,23 a 1,03D), p=0,210. Entre os grupos p=0,006</p>	<p>Não avaliado</p>	<p>Decimal Snellen em 12 meses. Grupo CXL = 0,029 (- 0,04 a 0,1) p=0,397. Grupo controle = 0,02 (-0,04 a 0,08) p=0,553. Entre os grupos p=0,799.</p>	<p>Não avaliado</p>	<p>Embaçamento visual leve em alguns pacientes</p>	<p><b>Espessura da córnea</b> em 12 meses. Grupo CXL redução de -20,21 <math>\mu</math>m (- 27,66 a - 12,77), p=&lt;0,001. Controle - 0,32 <math>\mu</math>m (- 6,14 a 5,50), p 0,912. Entre grupos p=&lt;0,000 1. <b>Esfericidade da córnea</b> em 12 meses. Grupo CXL = 0,093 (0,004 a 0,18) p=0,042. Controle - 0,09 (- 0,24 a 0,06)</p>	<p><b>Ferramenta Cochrane: 2 BV / 4 AV / 1 VI.</b> Sem randomização e sem cegamento. Sem conflitos de interesse.</p>	<p>CXL é um tratamento efetivo para bloquear a progressão do ceratocone e estabilizar a visão, com média significativa de redução do Kmed e esfericidade da córnea.</p>
--	--	---	--	---	---------------------	--	---------------------	--	---	--	---



									p=0,231. Entre os grupos p=0,037.		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Qualidade do estudo (1). Para revisões sistemáticas AMSTAR: número de itens conformes do total de 11 itens. Para ECCR Ferramenta Cochrane: baixo risco de viés (BV), alto risco de viés (AV), viés incerto (VI).



Resultados das avaliações de tecnologia em saúde

PAÍS	ESTUDO / ANO	DESENHO	Nº ESTUDOS / POPULAÇÃO	DESFECHO AVALIADOS	CONCLUSÃO / RECOMENDAÇÃO	QUALIDADE DA ATS / OBSERVAÇÕES / LIMITAÇÕES
Canadá	<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH (5). Corneal Cross-linking with Riboflavin for Keratoconus: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness. 2013. Canadá</b>	Revisão sistemática	Buscas de janeiro de 2008 a agosto de 2013. Além dos estudos analisados nas avaliações anteriores, incluiu 1 ATS, 5 estudos de coorte e 1 caso controle.	Melhora na acuidade visual, estabilização da córnea, custos dos efeitos colaterais, custo efetividade	Achados da revisão sugerem que o CXL possibilita melhora na acuidade visual e previne progressão do ceratocone com período de acompanhamento de até 48 meses. Porém, estes resultados necessitam de interpretação cautelosa pela baixa qualidade metodológica e falta de estudos econômicos sobre o CXL.	<b>INATHA 10/15</b> , baseada em revisão sistemática. Busca atualizada em 2014, ampliando período até novembro de 2014, incluindo 1 revisão sistemática com metanálise, 1 estudo controlado randomizado e 10 estudos não randomizados. Porém, o CADTH não emitiu nova conclusão.
	<b>Leggett (30) et al. Corneal Crosslinking for Keratoconus and Other Corneal Thinning Disorders. Alberta Health and Wellness. 2012. Canadá</b>	Revisão sistemática e metanálise	Busca em 9 bases eletrônicas 36 estudos incluídos, 34 estudos de coorte foram incluídos na metanálise	Estabilização do ceratocone, melhora da topografia da córnea, acuidade visual, efeitos colaterais, complicações e custos	A metanálise demonstrou que CXL estaciona a progressão do ceratocone com melhora significativa, em 12 meses, da CDVA (-0,09 LogMAR CI95% -0,13 a -0,65), UDVA (0,07 LogMar CI95% 0,00 a 0,14), Kmax (-1,50 CI95% -2,08 a -0,91), Kmed (-1,16 CI95% -1,73 a -0,59), Kmin (-1,13 CI95% -1,98 a -0,29) e paquimetria (-4,79 CI95% -10,10 a 0,53). Custos anual, na realidade de Alberta do CXL, para tratamento de novos casos seria de C\$344.612,94	<b>INATHA 12/15</b> . baseada em revisão sistemática, com metanálise de estudos de coorte.



	<b>Pron (31) et al. Collagen Cross-Linking Using Riboflavin and Ultraviolet-A for Corneal Thinning Disorders: An Evidence-Based Analysis. Ontario Health Technology Assessment. 2011. Canadá</b>	ATS	Buscas até abril de 2011, Cochrane, ECRI, CRD, CADTH, Nice, Medline, Embase. Publicações em inglês. Inclusão de 17 estudos com mais de 500 pacientes submetidos a CXL	Melhora da topografia corneal, acuidade visual, custos	Melhora significativa e relevante clinicamente na topografia da córnea no grupo CXL em comparação aos não tratados. Melhoras permaneceram nos acompanhamentos (até 2 anos). Evidência de nível moderado pelo GRADE. Nem sempre houve melhora na acuidade visual. Para a realidade de Ontário, o custo total por paciente foi de aproximadamente C\$1.036 para CXL em 1 olho e de C\$1.751 para os dois olhos. Recomendação do OHTAC: 1. com base na evidência de qualidade moderada de que o CXL é efetivo na estabilização do ceratocone, o OHTAC recomenda que o CXL seja disponibilizado aos pacientes com transtornos de afinamento da córnea, tal como o ceratocone, que são de natureza progressiva. Como o CXL nem sempre melhora a acuidade visual, podem ser adotados procedimentos adjuvantes como anel intraestromal para evitar transplante de córnea.	<b>INATHA 14/15</b> , baseada em ampla busca na literatura, com critério bem estabelecidos.
--	--	-----	---	--	--	---

Observação: Qualidade da avaliação de tecnologia em saúde Formulário da INATHA: número de itens conformes do total de 15 itens.

PAÍS	ESTUDO / ANO	DESENHO	Nº ESTUDOS / POPULAÇÃO	DEFECHO AVALIADOS	CONCLUSÃO / RECOMENDAÇÃO	QUALIDADE DA ATS / OBSERVAÇÕES / LIMITAÇÕES
Argentina	<b>Romano (33) et al. Cross linking del colágeno corneal para pacientes con queratocono. (abstract) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria - IECS.</b>	Informe rápido de ATS	Busca nas principais bases, agências de ATS, financiadores de sistemas de saúde e internet. Priorizou RS, ECCR e ATS. Inclusão de 3	Efetividade em estabilizar o ceratocone, políticas de cobertura e custos	Evidências de baixa qualidade sugerem que CXL pode melhorar a acuidade visual e bloquear a evolução do ceratocone. Os custos do procedimento, na realidade da Argentina seria entre U\$1.250 a U\$1.650	<b>INATHA 8/15</b> . Acesso apenas ao resumo analítico da ATS



	2013.		ECCR, 2 diretrizes clínicas, 3 ATS e 2 políticas de cobertura			
Suécia	<b>Stenevi (4) et al. Corneal crosslinking in keratoconus. Sahlgrenska University Hospital HTA Centre. 2011.</b>	Revisão sistemática	Buscas até fevereiro de 2011. Inclusão de 2 estudos clínicos controlados randomizados e 5 estudos controlados não randomizado	Transplante de córnea, curvatura da córnea, acuidade visual, complicações e efeitos colaterais	CXL é simples, bastante barato, e associada a baixa frequência de complicações que não são graves. O nível de evidência do efeito benéfico da CXL para estabilizar o ceratocone progressivo e melhorar a acuidade visual é muito baixa (GRADE +). Não há evidência se CXL pode evitar a necessidade de futuros transplantes de córnea .	<b>INATHA 14/15</b> , baseada em ampla busca na literatura, com critério bem estabelecidos.

Observação: Qualidade da avaliação de tecnologia em saúde Formulário da INATHA: número de itens conformes do total de 15 itens.



#### ANEXO 4 - Avaliação da qualidade da evidência dos estudos incluídos

Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas e metanálises

Questão/Estudo analisado	Sykakis et al. (6) 2015	Ziaei et al. (38) 2015	Chunyu et al. (25) 2014	Li et al. (24) 2015
1. Foi fornecido um projeto <i>a priori</i> ?	SIM	NÃO	SIM	NÃO
2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?	SIM	NÃO	SIM	SIM
3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	SIM	NÃO	SIM PUBMED, EMBASE, CTR	SIM PUBMED, EMBASE, WEB OF SCIENCE, CLINICALTRIALS, COCHRANE
4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizada como um critério de inclusão?	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	SIM	NÃO	EM PARTE - SÓ OS INCLUÍDOS	EM PARTE - SÓ OS INCLUÍDOS
6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	SIM	NÃO	NÃO - HOUVE FALHA	SIM
7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	SIM	NÃO	SIM	SIM
8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	SIM	NÃO	NÃO	SIM
9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?	SIM	NÃO	SIM	SIM
10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	SIM	NÃO	SIM	SIM
11. O conflito de interesses foi informado?	SIM - SEM CI	NÃO	SIM - SEM CI	SIM - SEM CI
TOTAL	11/11	0/11	7/11	8/11
Conclusão	INCLUIR	EXCLUIR, metodologia frágil e os 4 ECCR citados constam de <b>Sykakis, 2015</b>	INCLUIR, mas há problemas que comprometem a confiabilidade dos dados da metanálise. (1)	INCLUIR





1. **Chunyu, 2014** - 23 estudos sendo: 4 ECCR, 11 prospectivos controlados e 8 retrospectivos. Metanálise com 1171 pacientes e 1557 olhos. Dos 4 ECCR considerados: Problema 1. referencia apenas Witting-Silva 2008, mas na tabela 1 traz dados de Witting-Silva 2014. nº de pacientes bate com os 12 meses (do estudo de 2014), no entanto na figura refere-se a >18 meses.. Problema 2. Dados da tabela 1 sobre O'Brart 2011 não batem com estudo primário, o número de olhos refere-se a O'Brart 2013 que não é referenciado. Problema 3. Na figura 2 apresenta dados de desfechos de 18 meses de Witting-Silva 2014, porém estudo primário tem relato de desfechos apenas com 3, 6, 12, 24 e 36 meses. Problema 4. Na Figura 2 apresenta resultados de O'Brart 2013 que não é referenciado e nem citado na tabela de estudos incluídos.

#### Avaliação da qualidade dos estudos clínicos controlados

Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento	Estudo, ano, país	LANG et al. (9) 2015, Alemanha	Sharma et al. (17) 2015, Índia
Viés de seleção  1. Geração da sequência aleatória	Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.	<b>Baixo risco de viés:</b> Tabela de números randômicos; Geração de números randômicos por computador; Arremesso de moeda; Embaralhamento de cartões ou envelopes; Jogando dados; Sorteio; Minimização. <b>Alto risco de viés:</b> Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento; Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão; Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica; Alocação pelo julgamento do profissional; Alocação pela preferência do participante; Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios; Alocação pela disponibilidade da intervenção. <b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.		<b>BV</b>  Randomização computadorizada por centro coordenador	<b>BV</b>  Tabela de numeros randômicos
Viés de seleção  2. Ocultação	Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória,	<b>Baixo risco de viés:</b> Ocultação de alocação por uma central; Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica; Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados.		<b>BV</b>  Envio da randomização por fax	<b>VI</b>  Não descrito



<p><b>de alocação</b></p>	<p>para determinarmos se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.</p>	<p><b>Alto risco de viés:</b> Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números); Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente); Alternância ou rotação; Data de nascimento; Número de prontuário; Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.</p>		
<p><b>Viés de performance</b></p> <p><b>3. Cegamento* de participantes e profissionais</b></p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.</p>	<p><b>Baixo risco de viés:</b> Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento; Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b> Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.</p> <p><b>*Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</b></p>	<p><b>BV</b> Cegamento do paciente por meio de procedimento simulado (exceto pela desepitelização da córnea). Profissional que realizava o procedimento não era cegado</p>	<p><b>BV</b> Cegamento do paciente por meio de procedimento simulado. Profissional que realizava o procedimento não era cegado.</p>

Legenda: **BV** (baixo risco de viés); **AV** (alto risco de viés); **VI** (Risco de viés incerto)



Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento	Estudo, ano, país	LANG et al. (9) 2015, Alemanha	Sharma et al. (17) 2015, Índia
<p><b>Viés de detecção</b></p> <p><b>4. Cegamento* de avaliadores de desfecho</b></p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.</p>	<p><b>Baixo risco de viés:</b>            Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b>            Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b>            Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.</p> <p><b>*Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</b></p>		<p><b>BV</b>            Registros cegados, os primeiros 4 retornos pós-op não cegados pela desepitelização da córnea. Um segundo avaliador cegado acompanhou a partir do 5º retorno pós-operatório.</p>	<p><b>BV</b>            Profissionais de todo o acompanhamento eram cegados.</p>
<p><b>Viés de atrito</b></p> <p><b>5. Desfechos* incompletos</b></p>	<p>Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descreve se houve reinclusão de algum participante.</p>	<p><b>Baixo risco de viés:</b>            Não houve perda de dados dos desfechos; Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse; Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado; Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b>            Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre</p>		<p><b>AV</b>            Não houve comprovação da progressão do ceratocone para inclusão no estudo            Perdas no retorno de 1 ano: 1 grupo CXL e 2 grupo controle            Análise de todos dos casos randomizados por ITT</p>	<p><b>BV</b>            Não houve perdas, amostra superior ao programado para o estudo</p>



		<p>os grupos de intervenção; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado. “As-treated” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada;</p> <p>Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b></p> <p>Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).</p> <p><b>*Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</b></p>		
--	--	--	--	--

Legenda: **BV** (baixo risco de viés); **AV** (alto risco de viés); **VI** (Risco de viés incerto)

Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento	Estudo, ano, país	LANG et al. (9) 2015, Alemanha	Sharma et al. (17) 2015, Índia
<p><b>Viés de relato</b></p> <p><b>6. Relato de desfecho seletivo</b></p>	Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.	<p><b>Baixo risco de viés:</b></p> <p>O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto; O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b></p> <p>Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados; Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados; Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-</p>		<p><b>BV</b></p> <p>Protocolo disponível e principais desfechos considerados</p>	<p><b>VI</b></p> <p>Informação não disponível</p>



		<p>especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado); Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise; O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.</p>		
<b>Outros vieses</b>  <b>7. Outras fontes de viés</b>	<p>Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta. Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.</p>	<p><b>Baixo risco de viés:</b> O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b> Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou Foi alegado como fraudulento; Teve algum outro problema.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.</p>	<p><b>AV</b> A inclusão de pacientes prevista para poder de 80% era de 65 pacientes por grupo, mas não conseguiram a amostra. Interromperam inclusão com 30 pacientes no total.</p>	<p><b>BV</b></p>
<b>RESUMO</b>			<b>5 BV / 2 AV / 0 VI</b>	<b>5 BV / 0 AV / 2 VI</b>

Legenda: **BV** (baixo risco de viés); **AV** (alto risco de viés); **VI** (Risco de viés incerto)



Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento	Estudo, ano, país	SEYEDIAN et al. (10), 2015. Irã	KHATTAK et al. (27), 2015, Arábia Saudita	O'BRART et al. (26), 2015, Reino Unido [1]
<b>Viés de seleção</b>  <b>1. Geração da sequência aleatória</b>	<p>Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.</p>	<p><b>Baixo risco de viés:</b> Tabela de números randômicos; Geração de números randômicos por computador; Arremesso de moeda; Embaralhamento de cartões ou envelopes; Jogando dados; Sorteio; Minimização.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b> Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento; Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão; Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica; Alocação pelo julgamento do profissional; Alocação pela preferência do participante; Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios; Alocação pela disponibilidade da intervenção.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.</p>		<p><b>BV</b> Sistema de randomização por computador</p>	<p><b>AV</b> Não randomizou</p>	<p><b>BV</b> Envelopes selados</p>
<b>Viés de seleção</b>  <b>2. Ocultação de alocação</b>	<p>Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinarmos se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.</p>	<p><b>Baixo risco de viés:</b> Ocultação de alocação por uma central; Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica; Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b> Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números); Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente); Alternância ou rotação; Data de nascimento; Número de prontuário; Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a</p>		<p><b>AV</b> Olho contralateral como controle</p>	<p><b>AV</b> Não ocultou</p>	<p><b>BV</b> Alocação por profissional não envolvido no estudo, envelope selado</p>



		ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.			
<b>Viés de performance</b> <b>3. Cegamento* de participantes e profissionais</b>	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.	<p><b>Baixo risco de viés:</b> Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento; Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b> Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.</p> <p><b>*Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</b></p>	<b>AV</b> Olho contralateral como controle	<b>AV</b> Não ocultou	<b>AV</b> Não ocultou

Legenda: **BV** (baixo risco de viés); **AV** (alto risco de viés); **VI** (Risco de viés incerto)

[1] Avaliação feita pelo ECCR original O'Brart

2011

Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento	Estudo, ano, país	SEYEDIAN et al. (10), 2015. Irã	KHATTAK et al. (27), 2015, Arábia Saudita	O'BRART et al. (26), 2015, Reino Unido [1]
<b>Viés de detecção</b> <b>4. Cegamento* de avaliadores</b>	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida	<p><b>Baixo risco de viés:</b> Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b></p>	<b>VI</b> Não descrito	<b>AV</b> Não ocultou	<b>BV</b> Avaliadores foram cegados	



<p><b>de desfecho</b></p>	<p>a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.</p>	<p>Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b>          Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.</p> <p><b>*Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</b></p>			
<p><b>Viés de atrito</b></p> <p><b>5. Desfechos* incompletos</b></p>	<p>Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descreve se houve reinclusão de algum participante.</p>	<p><b>Baixo risco de viés:</b>          Não houve perda de dados dos desfechos; Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse; Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado; Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b>          Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado. “As-treated” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada;          Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.</p>	<p><b>VI</b></p> <p>Perda de 9 pacientes</p>	<p><b>VI</b></p> <p>Não relata</p>	<p><b>BV</b></p>





		<p><b>Risco de viés incerto:</b> Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).</p> <p><b>*Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</b></p>			
--	--	--	--	--	--

Legenda: **BV** (baixo risco de viés); **AV** (alto risco de viés); **VI** (Risco de viés incerto)  
2011

[1] Avaliação feita pelo ECCR original O'Brart

Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento	Estudo, ano, país	SEYEDIAN et al. (10), 2015. Irã	KHATTAK et al. (27), 2015, Arábia Saudita	O'BRART et al. (26), 2015, Reino Unido [1]
<p><b>Viés de relato</b></p> <p><b>6. Relato de desfecho seletivo</b></p>	Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.	<p><b>Baixo risco de viés:</b> O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto; O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b> Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados; Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados; Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado); Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise; O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a</p>	<p><b>VI</b> Não relata</p>	<p><b>BV</b> Aprovado por comitê de ética</p>	<p><b>VI</b> Não relata</p>	

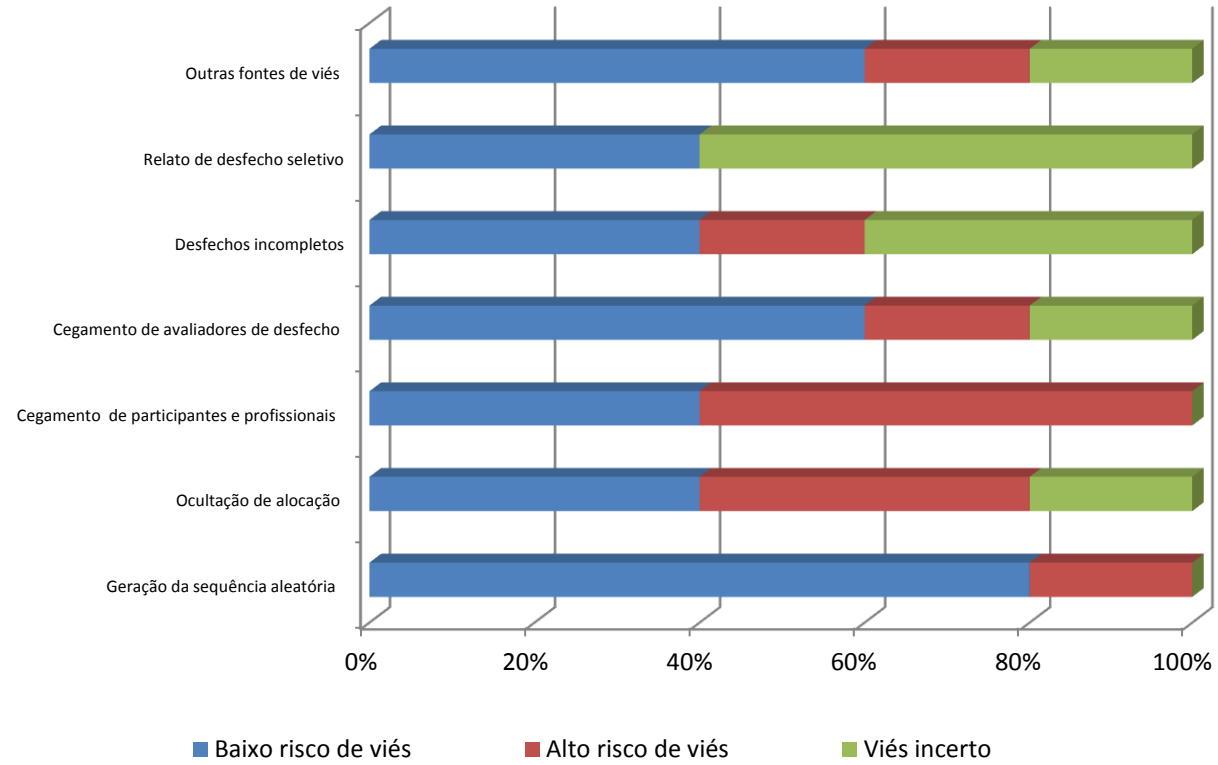


		maioria dos estudos caia nesta categoria.			
<b>Outros vieses</b>  <b>7. Outras fontes de viés</b>	Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta. Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.	<b>Baixo risco de viés:</b> O estudo parece estar livre de outras fontes de viés. <b>Alto risco de viés:</b> Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou Foi alegado como fraudulento; Teve algum outro problema. <b>Risco de viés incerto:</b> Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.	<b>BV</b> Grupo controle e grupo tratamento eram significativamente diferentes em BCVA Logmar e em Kmax, porém a diferença era favorável ao grupo controle, portanto não afetando a análise dos resultados da intervenção.	<b>BV</b>	<b>BV</b>
<b>RESUMO</b>			<b>2 BV / 2 AV / 3 VI</b>	<b>2 BV / 4 AV / 1 VI</b>	<b>5 BV / 1 AV / 1 VI</b>

Legenda: **BV** (baixo risco de viés); **AV** (alto risco de viés); **VI** (Risco de viés incerto)

[1] Avaliação feita pelo ECCR original O'Brart

2011





<b>Domínio</b>	<b>Classificação (nº Estudos)</b>	<b>Domínio</b>	<b>Classificação (nº Estudos)</b>
Viés de seleção 1. Geração da sequência aleatória	BV (4) AV (1) VI (0)	Viés de atrito 5. Desfechos incompletos	BV (2) AV (1) VI (2)
Viés de seleção 2. Ocultação de alocação	BV (2) AV (2) VI (1)	Viés de relato 6. Relato de desfecho seletivo	BV (2) AV (0) VI (3)
Viés de performance 3. Cegamento de participantes e profissionais	BV (2) AV (3) VI (0)	Outros vieses 7. Outras fontes de viés	BV (3) AV (1) VI (1)
Viés de detecção 4. Cegamento de avaliadores de desfecho	BV (3) AV (1) VI (1)		



## Avaliação da qualidade das avaliações de tecnologia em saúde

ITEM	Autor, ano, país	Autor, ano, país	Autor, ano, país
	CADTH (5), 2013, Canadá	Leggett et al. (30), 2012, Canadá (Alberta)	Pron et al. (31), 2011, Canadá (Ontário)
<b>INFORMAÇÕES PRELIMINARES</b>			
1 Há dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais?	SIM	NÃO	SIM
2 Os autores foram identificados?	P - nominalmente não, autoria do CADTH	SIM	SIM
3 Há declaração de conflitos de interesse?	P - explicitamente não, autoria do CADTH	SIM	SIM
4 Foi informado se houve revisão externa?	NÃO	NÃO	SIM
5 Há um resumo executivo em linguagem não-técnica?	NÃO	SIM - sumário executivo	SIM - sumário executivo
<b>POR QUE?</b>			
6 Há referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC?	SIM	SIM	SIM
7 A pergunta a que o PTC está destinado a responder é estruturada, explícita e específica?	SIM	SIM	SIM
<b>COMO?</b>			
8 Foram fornecidos detalhes suficientes sobre as fontes de informações e estratégias de busca utilizadas?	SIM	SIM	SIM
9 As etapas e critérios utilizados na busca foram adequados?	SIM	SIM	SIM
9.1 Estratégias de busca*	SIM, considerou também as buscas feitas pelo CADTH desde 2010.	SIM	SIM
9.2 Bases de dados*	SIM	SIM	SIM
9.3 Período de tempo*	SIM	SIM	SIM
9.4 Restrição de idioma*	P - restringiu em inglês	SIM - sem restrição	P - restringiu para inglês
9.5 Uso de estudos primários*	SIM	SIM	SIM
9.6 Outros tipos de fontes de informação*	SIM	SIM	SIM
9.7 Lista de referência completa dos estudos incluídos*	SIM	SIM	SIM



9.8 Critérios de inclusão*	SIM	SIM	SIM
9.9 Critérios de exclusão*	SIM	SIM	SIM
*Caso responda parcialmente ou não, registrar comentários:	-	-	-

ITEM	Autor, ano, país	Autor, ano, país	Autor, ano, país
	CADTH (5), 2013, Canadá	Leggett et al. (30), 2012, Canadá (Alberta)	Pron et al. (31), 2011, Canadá (Ontário)
10 São fornecidas informações suficientes referentes à avaliação e interpretação das informações e dados selecionados?	SIM	SIM	SIM
10.1 Todos os estudos relevantes foram considerados?*	SIM	SIM	SIM
10.2 Os métodos de avaliação da qualidade das evidências foram descritos?*	SIM	SIM	SIM
10.3 Os resultados do PTC foram claramente apresentados? (ex. tabela de resultados etc.)*	SIM	SIM	SIM
10.4 O autor do PTC utilizou medidas de resultado apropriadas de acordo com a tecnologia avaliada (RR, RRR, NNT, OR, etc.), além de medidas de significância e precisão (valor de P e Intervalo de Confiança)?*	SIM	SIM	SIM
*Caso responda parcialmente ou não, registrar comentários:	-	-	-
<b>OUTROS ASPECTOS</b>			
11 Os resultados dos estudos incluídos foram discutidos?*	SIM	SIM	SIM
12 As conclusões/recomendações do PTC foram claramente descritas?*	SIM	SIM	SIM
13 As recomendações do autor apresentam relevância clínica e política, de acordo com as dimensões da prática clínica, pesquisa e tomada de decisão?*	SIM	SIM	SIM
14 Há recomendações para ações futuras?*	SIM	SIM	SIM
*Caso responda parcialmente ou não, registrar comentários:	-	-	-
15 Os resultados e recomendações são aplicáveis a que contextos?	Para paciente com ceratocone	Para paciente com ceratocone e outras	Para paciente com ceratocone e outras



	progressivo, âmbito de recuperação da saúde ocular, perspectiva do sistema público do Canadá	doenças da topografia corneal, no âmbito de recuperação da saúde ocular, perspectiva do sistema público da Província de Alberta - Canadá	doenças da topografia corneal, âmbito de recuperação da saúde ocular, perspectiva do sistema público da Província de Ontário - Canadá
<b>RESUMO</b>	<b>10 S / 2 P / 2 N</b>	<b>12 S / 0 P / 2 N</b>	<b>14 S / 0 P / 0 N</b>

**LEGENDA:** S (sim) N (Não) P (parcialmente) NR (não relatado)

Fonte: 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.

ITEM	Autor, ano, país	Autor, ano, país	Autor, ano, país
	Romano et al. (33), 2013, Argentina [1]	Stenevi et al. (4), 2011, Suécia	
<b>INFORMAÇÕES PRELIMINARES</b>			
1 Há dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais?	NÃO	SIM	
2 Os autores foram identificados?	SIM	SIM	
3 Há declaração de conflitos de interesse?	NR	SIM	
4 Foi informado se houve revisão externa?	NR	SIM	
5 Há um resumo executivo em linguagem não-técnica?	NR	SIM	
<b>POR QUE?</b>			
6 Há referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC?	SIM	SIM	
7 A pergunta a que o PTC está destinado a responder é estruturada, explícita e específica?	SIM	SIM	
<b>COMO?</b>			
8 Foram fornecidos detalhes suficientes sobre as fontes de informações e estratégias de busca utilizadas?	SIM	SIM	
9 As etapas e critérios utilizados na busca foram adequados?	P	SIM	
9.1 Estratégias de busca*	P	SIM	
9.2 Bases de dados*	P	SIM	



9.3 Período de tempo*	NR	SIM	
9.4 Restrição de idioma*	NR	P - Restringiu a Inglês, Alemão, Dinamarquês, Norueguês, Sueco	
9.5 Uso de estudos primários*	SIM	SIM	
9.6 Outros tipos de fontes de informação*	SIM	SIM	
9.7 Lista de referência completa dos estudos incluídos*	NR	SIM	
9.8 Critérios de inclusão*	NR	SIM	
9.9 Critérios de exclusão*	NR	SIM	
*Caso responda parcialmente ou não, registrar comentários:	(1)	-	

ITEM	Autor, ano, país	Autor, ano, país	Autor, ano, país
	Romano et al. (33), 2013, Argentina [1]	Stenevi et al. (4), 2011, Suécia	
10 São fornecidas informações suficientes referentes à avaliação e interpretação das informações e dados selecionados?	P	SIM	
10.1 Todos os estudos relevantes foram considerados?*	NR	SIM	
10.2 Os métodos de avaliação da qualidade das evidências foram descritos?*	NR	SIM	
10.3 Os resultados do PTC foram claramente apresentados? (ex. tabela de resultados etc.)*	NR	SIM	
10.4 O autor do PTC utilizou medidas de resultado apropriadas de acordo com a tecnologia avaliada (RR, RRR, NNT, OR, etc.), além de medidas de significância e precisão (valor de P e Intervalo de Confiança)?*	SIM	SIM	
*Caso responda parcialmente ou não, registrar comentários:	(1)	-	
<b>OUTROS ASPECTOS</b>			
11 Os resultados dos estudos incluídos foram discutidos?*	SIM	SIM	





12 As conclusões/recomendações do PTC foram claramente descritas?*	SIM	SIM	
13 As recomendações do autor apresentam relevância clínica e política, de acordo com as dimensões da prática clínica, pesquisa e tomada de decisão?*	SIM	SIM	
14 Há recomendações para ações futuras?*	SIM	SIM	
*Caso responda parcialmente ou não, registrar comentários:	-	-	
15 Os resultados e recomendações são aplicáveis a que contextos?	Sistema de saúde público da Argentina	Sistema de saúde da Suécia	
<b>RESUMO</b>	<b>8 S / 2 P / 1 N / 3 NR</b>	<b>14 S / 0 P / 0 N</b>	

**LEGENDA:** S (sim) N (Não) P (parcialmente) NR (não relatado)

Fonte: 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.

**[1] Romano 2013 - Avaliação de qualidade prejudicada por termo acesso apenas ao resumo da ATS.**



## ANEXO 5 - Estudos excluídos, segundo o motivo de exclusão.

Estudo excluído	Motivo da exclusão
Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: Three-year results. <i>Ophthalmology</i> . 2014;121(4):812-21	Já incluído na revisão sistemática Cochrane de Sykakis
Ziaei M, Barsam A, Shamie N, Vroman D, Kim T, Donnenfeld ED, et al. Reshaping procedures for the surgical management of corneal ectasia. <i>J Cataract Refract Surg</i> . 2015;41(4):842-72	Revisão narrativa
Gesundheitswesen IfQuWi. UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus N15-05. Köln2015	Projeto de ATS
AGHTA. Final protocol to guide the assessment of Corneal Collagen Cross Linking (CXL) for patients with corneal ectatic disorders who are at risk of progression or showing evidence of progression.	Projeto de ATS
México SdS. Diagnóstico y manejo del queratocono. 2010 10 set. 2015].	Diretriz clínica
Committee OHTA. Collagen Cross-Linking Using Riboflavin and Ultraviolet-A for Corneal Thinning Disorders. Ontario: OHTAC; 2011 01 set. 2015].	ATS duplicada
Health CAfDaTi. Corneal Cross Linking with Riboflavin for Keratoconus: Clinical and Cost-Effectiveness 2010 21 April 2010	ATS revisada
Health CAfDaTi. Corneal Cross-Linking with Riboflavin for Keratoconus: Clinical and Cost-Effectiveness 2012 21 August 2012 (1 e 2)	ATS revisada e duplicada



## ANEXO 6 - Apuração dos custos diretos do procedimento Crosslinking corneano.

Observação de 7 procedimentos (setembro 2015)

### Componentes dos custos (valores outubro / 2015)

Profissionais	Fontes	Valor da hora trabalhada*	Tempo médio de atuação no procedimento (em minutos)	Forma de cálculo	Valor final
Oftalmologista	DRH-HC Unicamp	47,15	48	(valor da hora trabalhada/60) x tempo de atuação no procedimento	R\$ 37,72
Técnico de Enfermagem	DRH-HC Unicamp	31,75	83	(valor da hora trabalhada/60) x tempo de atuação no procedimento	R\$ 43,92
<b>Custos com profissionais</b>					<b>R\$ 81,64</b>

(\*Salário com encargos sociais 22% / carga horária mensal)

Equipamento	Marca	Valor	Número de usos/ano previstos para grandes centros de oftalmologia	Forma de cálculo	Valor final
Aparelho de luz ultravioleta A para <i>Crosslinking</i> corneano	Opto X-link 3.0 com estativa (cotação)	73.500,00	100 tratamentos / ano	Valor do equipamento / (número anual de tratamentos x 5 anos de depreciação)	R\$ 147,00
<b>Custos com equipamento</b>					<b>R\$ 147,00</b>

Materiais	Fonte	Valor	Consumo	Forma de cálculo	Valor final
Par de luvas de procedimento estéril	Almoxarifado HC	0,63	1,2	valor x consumo	R\$ 0,76
Pacote de gaze estéril	Almoxarifado HC	0,32	1	valor x consumo	R\$ 0,32
Bisturi estéril	Almoxarifado HC	1,13	1	valor x consumo	R\$ 1,13
Máscara cirúrgica	Almoxarifado HC	0,07	2	valor x consumo	R\$ 0,14
Seringa 5 ml	Almoxarifado HC	0,79	1	valor x consumo	R\$ 0,79
Agulha 30x8	Almoxarifado HC	0,28	1	valor x consumo	R\$ 0,28



Lente de contato gelatinosa para proteção Moist Acuvue J&J	custo de mercado	10	1	valor x consumo	R\$ 10,00
Oclusor ocular de plástico	custo de mercado	1,2	1	valor x consumo	R\$ 1,20
<b>Custos com materiais</b>					<b>R\$ 14,62</b>

<b>Medicamentos</b>	<b>Fonte</b>	<b>Valor</b>	<b>Consumo</b>	<b>Forma de cálculo</b>	<b>Valor final</b>
Ampola de riboflavina 0,1% 2ml	Ophthalmos	48	1	valor x consumo	R\$ 48,00
Colírio anestésico (Tetracína 1%) 10ml	Farmácia - HC	13,9	0,7	(valor / ml) x consumo	R\$ 0,97
Colírio Moxifloxacino + Fosfato dissódico dexametazona 0,1% 5ml	Farmácia - HC	30	0,05	(valor / ml) x consumo	R\$ 0,30
Colírio lubrificante de Carboximetilcelulose 15ml	Farmácia - HC	6,17	0,05	(valor / ml) x consumo	R\$ 0,02
Soro fisiológico ampola 10 ml	Farmácia - HC	0,17	1	valor x consumo	R\$ 0,17
<b>Custos com medicamentos</b>					<b>R\$ 49,46</b>

<b>CUSTO TOTAL DO PROCEDIMENTO</b>					<b>R\$ 292,72</b>
------------------------------------	--	--	--	--	-------------------



## ANEXO 7 - Avaliação do parecer técnico-científico pela revisão externa

Estudo analisado: <b>CROSSLINKING CORNEANO PARA CERATOCONE</b>			
ITEM	SIM	PARCIALMENTE	NÃO
<b>INFORMAÇÕES PRELIMINARES</b>			
1 Há dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais?	X		
2 Os autores foram identificados?	X		
3 Há declaração de conflitos de interesse?	X		
4 Foi informado se houve revisão externa?	X		
5 Há um resumo executivo em linguagem não-técnica?	X		
<b>POR QUE?</b>			
6 Há referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC?		X	
7 A pergunta a que o PTC está destinado a responder é estruturada, explícita e específica?	X		
<b>COMO?</b>			
8 Foram fornecidos detalhes suficientes sobre as fontes de informações e estratégias de busca utilizadas?	X		
9 As etapas e critérios utilizados na busca foram adequados?			
9.1 Estratégias de busca*	X		
9.2 Bases de dados*	X		
9.3 Período de tempo*	X		
9.4 Restrição de idioma*	X		
9.5 Uso de estudos primários*		X	
9.6 Outros tipos de fontes de informação*	X		
9.7 Lista de referência completa dos estudos incluídos*	X		
9.8 Critérios de inclusão*	X		
9.9 Critérios de exclusão*	X		
*Caso responda parcialmente ou não, registrar comentários: Os estudos primários só precisam ser incluídos se não foram incluídos nas revisões sistemáticas e se acrescentam ou tornam mais claras as informações sobre os resultados. Isso não está claro no texto.			
10 São fornecidas informações suficientes referentes à avaliação e interpretação das informações e dados selecionados?	X		
10.1 Todos os estudos relevantes foram considerados?*	X		
10.2 Os métodos de avaliação da qualidade das evidências foram descritos?*	X		



10.3 Os resultados do PTC foram claramente apresentados? (ex. tabela de resultados etc.)*	X		
10.4 O autor do PTC utilizou medidas de resultado apropriadas de acordo com a tecnologia avaliada (RR, RRR, NNT, OR, etc.), além de medidas de significância e precisão (valor de P e Intervalo de Confiança)?*	X		
*Caso responda parcialmente ou não, registrar comentários:			

OUTROS ASPECTOS			
11 Os resultados dos estudos incluídos foram discutidos?*			
12 As conclusões/recomendações do PTC foram claramente descritas?*	X		
13 As recomendações do autor apresentam relevância clínica e política, de acordo com as dimensões da prática clínica, pesquisa e tomada de decisão?*	X		
14 Há recomendações para ações futuras?*			X
*Caso responda parcialmente ou não, registrar comentários: Seria importante discutir as limitações dos estudos. É importante sugerir ações futuras.			
15 Os resultados e recomendações são aplicáveis a que contextos? A contextos de hospitais que contam com setor de oftalmologia com capacidade técnica e de infraestrutura para realização do procedimento.			



## **ANEXO 8 - Siglas utilizadas**

AMSTAR - Assessment of Multiple Systematic Reviews

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

ATS - Avaliação de Tecnologia em Saúde

BCVA - melhor acuidade visual corrigida

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

CXL - crosslinking corneano

D - dioptria

DM - diferença da média

ECCR - ensaio clínico controlado randomizado

FC - ferramenta Cochrane para avaliação de qualidade de ECCR

GRADE - Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group

HC-Unicamp - Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas - Unicamp

IC - intervalo de confiança

INATHA - International Network of Agencies for Health Technology Assessment

Kmax - ceratometria máxima

Kmed - ceratometria média

Kmin - ceratometria mínima

LogMAR - logaritmo do ângulo mínimo de resolução

MA - metanálise

MeSH - Medical Subjects Headings

μm - micra

OHTAC - Ontario Health Technology Advisory Committee

P - valor de p

RR - risco relativo

RS - revisão sistemática

SUS - Sistema Único de Saúde

UDVA - acuidade visual não corrigida