



APRIMORAMENTO  
DA GESTÃO DE  
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE  
TRADUÇÃO,  
INTERCÂMBIO E  
APROPRIAÇÃO SOCIAL  
DO CONHECIMENTO

## REVISÃO RÁPIDA



# Crioterapia para ceratose actínica

## Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	4
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	4
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	8
Conclusão -----	8
Referências -----	8
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	9
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	9

## Resumo Executivo

### Tecnologia

A crioterapia, também chamada de criocirurgia, é utilizada como tratamento para diversas doenças dermatológicas, desde lesões cutâneas benignas (p.ex. verrugas virais), pré-malignas (p.ex. ceratose actínica) e malignas (câncer de pele).

### Indicação

A ceratose actínica, também chamada de queratose solar ou queratose senil, é uma lesão dermatológica pré-maligna, ou seja, pode, eventualmente, se transformar em câncer de pele.

### Pergunta

Nesta revisão rápida avaliamos se a crioterapia é eficaz na remissão da ceratose actínica.

### Métodos

Para responder à pergunta PICO, realizamos buscas em duas bases de dados eletrônicas, Pubmed e NICE Evidence, seguindo estratégias de buscas predefinidas. As revisões sistemáticas localizadas foram avaliadas segundo sua qualidade metodológica, seguindo os critérios AMSTAR.

### Resultados

Foram incluídas duas revisões sistemáticas que avaliaram todas as intervenções, farmacológicas e não farmacológicas, para tratamento da ceratose actínica. A primeira revisão, de 2014, incluiu apenas estudos comparados à fototerapia, já que esta era a terapia de interesse. Os autores incluíram quatro ensaios clínicos comparando fototerapia e crioterapia para tratamento da afecção em questão. A fototerapia teve resultados estatisticamente superiores em comparação à crioterapia. Uma revisão sistemática da Cochrane, publicada em 2012, também avaliou diversas terapias. Também nesse estudo, a crioterapia não alcançou benefícios clínicos em relação aos diversos comparadores considerados.

### Conclusão

No contexto de elaboração desta revisão rápida, a crioterapia não alcança resultados de superioridade nos desfechos clínicos primários, quando comparada a outras intervenções para ceratose actínica. A recomendação desta revisão rápida é a de que não se utilize a crioterapia em saúde pública para essa indicação, até o aparecimento de novas evidências científicas.

## Contexto

A ceratose actínica, também chamada de queratose solar ou queratose senil, é uma lesão dermatológica pré-maligna, ou seja, pode, eventualmente, se transformar em câncer de pele<sup>1</sup>.

As lesões geralmente são múltiplas e apresentam manchas escuras amareladas ou acastanhadas, presença de escamas secas, aderentes, duras ou ásperas, localizadas principalmente em áreas expostas ao sol, como a face, couro cabeludo, braços e dorso das mãos. São mais comuns em pessoas de pele clara e em pessoas que sofrem exposição solar excessiva. Além disso, a ceratose actínica pode aparecer após radiação ionizante, como no caso de pessoas que trabalhem com piche e carvão, ou em pessoas que receberam tratamento ou trabalhem diretamente com radioterapia.

O tratamento indicado para a ceratose actínica é composto por alguns medicamentos, como fluoruracila e imiquimode, além da fototerapia e da crioterapia<sup>2</sup>.

### Registro da tecnologia na Anvisa

A crioterapia, também chamada de criocirurgia, é utilizada como tratamento para diversas doenças dermatológicas, desde lesões cutâneas benignas (p.ex. verrugas virais), pré-malignas (p.ex. ceratose actínica) e malignas (câncer de pele).

A crioterapia pode ser realizada nas lesões mais superficiais da ceratose actínica. O tratamento é feito com um agente criogênico, no caso o nitrogênio líquido a  $-196^{\circ}\text{C}$ , aplicado por meio de pistola *spray*. Outra técnica utilizada nesse tipo de lesão seria a terapia fotodinâmica, que utiliza laser de baixa potência na lesão.

A crioterapia, por ser um procedimento, não necessita registro na Anvisa, mas sim no Conselho Federal de Medicina, onde recebe a classificação de procedimento não experimental (aprovado para utilização).

### Estágio de incorporação ao SUS

A crioterapia está presente no Sistema Único de Saúde como um procedimento disponível para afecções oculares, como descrito abaixo:

- 04.05.03.003-7 - CRIOTERAPIA OCULAR
- 04.05.04.002-4 - CRIOTERAPIA DE TUMORES INTRAOCULARES

### Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

A crioterapia terapêutica aplicada à dermatologia não está disponível no Sistema Único de Saúde para nenhuma doença ou afecção até o momento (maio de 2017). Não há protocolos clínicos que abordem o tema tanto na Sociedade Brasileira de Dermatologia quanto na Associação Médica Brasileira.

## Pergunta

A crioterapia é eficaz na remissão da ceratose actínica?

**P:** Pacientes com ceratose actínica

**I:** Crioterapia

**C:** Medicamentos disponíveis no SUS ou nenhum tratamento

**O:** Eficácia: remissão clínica

**S:** Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

## Métodos

### Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida são revisões sistemáticas ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados que avaliaram a aplicação de crioterapia no tratamento da ceratose actínica, visando a remissão clínica da doença.

### Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence. As estratégias de busca utilizadas foram baseadas nos termos do acrônimo PICOS. As estratégias são apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas**

Base	Estratégias
Pubmed Clinical Queries Ensaio clínico	(Therapy/Broad[filter]) AND (("Cryotherapy"[Mesh]) AND ("Keratosi Actinic"[Mesh] OR "Keratosi"[Mesh]))
Pubmed Clinical Queries Revisões sistemáticas	systematic[sb] AND (("Cryotherapy"[Mesh]) AND ("Keratosi, Actinic" [Mesh] OR "Keratosi"[Mesh]))
NICE Evidence Search	Cryotherapy AND Keratosis

<sup>a</sup> Filtro para *Health Technology Assessments*

### Seleção das evidências

Foram identificadas 164 referências utilizando as estratégias de busca descritas. Destas, foram analisados textos completos de cinco referências. Uma análise de comparação indireta e um protocolo clínico foram excluídos da análise. Três revisões sistemáticas foram pré-selecionadas, avaliando o tratamento para ceratose actínica. Uma delas foi, por fim, excluída, pois, apesar de ser uma revisão sistemática, seu objetivo era apresentar as intervenções no formato de um protocolo clínico<sup>3</sup>. Assim, foram incluídas duas revisões sistemáticas que avaliaram todas as intervenções, farmacológicas e não farmacológicas, para tratamento da ceratose actínica<sup>5,6</sup>.

### Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas selecionadas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)<sup>4</sup>.

# Evidências

As características e as evidências dos artigos incluídos estão presentes na Tabela 2 e os resultados da avaliação da qualidade da evidência são apresentados na Tabela 3.

**Tabela 2. Características dos estudos incluídos**

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Patel, 2014 <sup>5</sup>	Determinar a eficácia da fototerapia no tratamento de ceratose actínica em relação a outros métodos	Revisão sistemática e metanálise	<p>Os autores incluíram somente ensaios clínicos randomizados.</p> <p>Foram selecionados 4 estudos, todos comparando a fototerapia com a crioterapia em ceratose actínica.</p> <p>A metanálise analisou um total de 2.174 pacientes tratados com crioterapia e 2.170 tratados com fototerapia.</p> <p>Em comparação com a crioterapia, o risco relativo para resposta completa (<i>clearance</i> de lesão) foi de 1,14 (IC 95% 1,11-1,18) aos 3 meses após o tratamento. A terapia fotodinâmica tem uma chance 14% maior de resposta completa da lesão aos 3 meses após o tratamento em comparação à crioterapia para ceratose actínica na face e no couro cabeludo.</p>	<p>Apenas incluiu a comparação entre crioterapia e fototerapia. Os resultados são mostrados tendo a crioterapia como braço comparador.</p> <p>Resultados mostram superioridade da fototerapia.</p>	9/11

Continua

## Conclusão

<p><b>Gupta, 2012<sup>6</sup></b></p>	<p>Avaliar os efeitos das intervenções tópicas, orais, mecânicas e químicas para a ceratose actínica.</p>	<p>Revisão sistemática e metanálise da Cochrane</p>	<p>Os autores incluíram apenas ensaios clínicos randomizados num total de 83 estudos, com 10.036 participantes.</p> <p>Quatro tratamentos obtiveram resultados favoráveis quanto ao desfecho primário “clearance completo” em comparação com o veículo ou o placebo: 3% de diclofenaco em 2,5% de ácido hialurônico (RR 2,46, IC 95% 1,66 a 3,66), 0,5% 5 - fluorouracil (RR 8,86, IC 95% 3,67 a 21,44), 5% imiquimode (RR 7,70, IC 95% 4,63 a 12,79) e 0,025% a 0,05% ingenol mebutate (RR 4,50, IC 95% 2,61 a 7,74).</p> <p>Os resultados também foram favoráveis para terapia fotodinâmica (PDT) com os seguintes fotossensibilizadores: ácido aminolevulínico na luz azul (RR 6.22, IC 95% 2.88 a 13.43), ácido aminolevulínico na luz vermelha (RR 5.94, IC 95% 3.35 a 10,54) e aminolevulinato de metilo na luz vermelha (RR 4,46, IC 95% 3,17 a 6,28). A PDT também foi significativamente superior em comparação com a crioterapia (RR 1,31, IC95% 1,05 a 1,64).</p> <p>A crioterapia não obteve resultados estatisticamente significativos em comparação às alternativas estudadas.</p>	<p>A maioria dos estudos foi classificada como de baixa qualidade metodológica, devido à falta de informações sobre geração da sequência de randomização ou sigilo de alocação, e no caso da crioterapia comparada a outras intervenções, falta de cegamento. Esta revisão sistemática não localizou estudos que avaliassem a possível redução do carcinoma de células escamosas.</p>	<p>10/11</p>
---------------------------------------	---	---	--	---	--------------

Legenda: IC 95%, intervalo de confiança à 95%; RR, risco relativo

**Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas**

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Patel 2014 <sup>5</sup>	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	9
Gupta 2012 <sup>6</sup>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	10

Legenda: N: Não; NA: Não se aplica; S: Sim. # Sim: número de Sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

## Síntese dos resultados

Foram localizadas duas revisões sistemáticas que avaliaram todas as intervenções, farmacológicas e não farmacológicas, para tratamento da ceratose actínica. A revisão de Patel e colaboradores (2014)<sup>5</sup> incluiu apenas estudos comparados à fototerapia, já que esta era a terapia de interesse. Os autores nesse caso localizaram e incluíram quatro ensaios clínicos comparando fototerapia e crioterapia para tratamento da afecção em questão. A revisão sistemática da Cochrane, publicada por Gupta e colaboradores<sup>6</sup> (2012), também avaliou diversas terapias. Um total de 65 comparações entre tratamentos foi possível. No caso da crioterapia, inúmeros ensaios clínicos foram localizados, no entanto, com uma variedade importante de comparadores. No contexto desta revisão rápida, como existe uma lacuna de informação sobre que tratamentos são fornecidos no Sistema Único de Saúde para essa população, não conseguimos apontar qual a comparação mais adequada para nosso contexto.

## Conclusão

No contexto de elaboração desta revisão rápida, a crioterapia não alcança resultados de superioridade nos desfechos clínicos primários, quando comparada a outras intervenções para ceratose actínica. A recomendação desta revisão rápida é a de que não se utilize a crioterapia em saúde pública para essa indicação, até o aparecimento de novas evidências científicas.

## Referências

1. Site Minha Vida. Temas: Ceratose Actínica. Disponível em: <http://www.minhavidacom.br/saude/temas/ceratose-actinica>. Acessado em: 24/05/2017.
2. Site Câncer de Pele. Disponível em: <http://www.cancerdepele.net.br/crioterapia>. Acessado em: 24/05/2017.
3. Nashed D, Meiss F, Müller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses--a systematic review. *Eur J Dermatol*. 2013 Jan-Feb;23(1):14-32.

4. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
5. Patel G, Armstrong AW, Eisen DB. Efficacy of photodynamic therapy vs other interventions in randomized clinical trials for the treatment of actinic keratoses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2014 Dec;150(12):1281-8.
6. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD004415.

## ■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

### **Fernanda de Oliveira Laranjeira**

Doutora em Ciências da Saúde

Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Farmácia

Email: flaranjeira.oliveira@gmail.com

Telefone: 61 99637-4225

## ■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

### ▶ **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**