

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS APLICADAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO E ECONOMIA DA SAÚDE**

**LUCIANA TAVARES DE CARVALHO BARROS**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DACLATASVIR E SOFOSBUVIR  
VERSUS ALFAPEGINTERFERONA 2A NO TRATAMENTO DA HEPATITE C  
CRÔNICA**

**RECIFE**

**2016**

LUCIANA TAVARES DE CARVALHO BARROS

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DACLATASVIR E SOFOSBUVIR  
VERSUS ALFAPEGINTERFERONA 2A NO TRATAMENTO DA HEPATITE C  
CRÔNICA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde – PPGGES, da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do Título de Mestre em Gestão e Economia da Saúde.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Maira Galdino da Rocha Pitta

Co-orientadora: Me. Priscilla Stela Santana de Oliveira

RECIFE

2016

Catálogo na Fonte  
Bibliotecária Ângela de Fátima Correia Simões, CRB4-773

B277a Barros, Luciana Tavares de Carvalho  
Avaliação da eficácia e segurança do daclatasvir e sofosbuvir versus  
alfapeginterferona 2A no tratamento da hepatite c crônica / Luciana Tavares  
de Carvalho Barros. - 2016.  
64 folhas: il. 30 cm.

Orientadora: Profª. Dra. Maira Galdino da Rocha Pitta e Co-orientadora  
Msc. Priscilla Stella Santana de Oliveira.

Dissertação (Mestrado em Gestão e Economia da Saúde) – Universidade  
Federal de Pernambuco, CCSA, 2016.

Inclui referências e anexos.

1. Hepatite crônica ativa. 2. Diagnóstico de laboratório. 3. Tecnologia  
médica. I. Pitta, Maira Galdino da Rocha (Orientadora). II. Oliveira,  
Priscilla Stella Santana de (Co-orientadora). III. Título.

331 CDD (22.ed.)

UFPE (CSA 2017 –025)

LUCIANA TAVARES DE CARVALHO BARROS

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DACLATASVIR E SOFOSBUVIR  
VERSUS ALFAPEGINTERFERONA 2A NO TRATAMENTO DA HEPATITE C  
CRÔNICA.

Dissertação apresentada à Universidade  
Federal de Pernambuco para obtenção do título  
de Mestre em Gestão e Economia da Saúde.

Aprovada em: 09/06/2016

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maira Galdino da Rocha Pitta  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Suely Arruda Vidal  
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Michelly Cristiny Pereira  
Universidade Federal de Pernambuco

Aos meus filhos, Davi e Alice, minha vida. Ao meu grande parceiro, Francisco, que soube minimizar a saudade. Aos meus queridos pais, minha base. Aos queridos sobrinhos em especial Pedro, Artur e Gabriel, sempre presentes mesmo distantes. Vocês moram no meu coração!

## AGRADECIMENTOS

A Deus e Nossa Senhora das Graças, pelas bênçãos recebidas e conquistas alcançadas ao longo dos anos.

Aos grandes pequenos Davi e Alice, minha inspiração, minha vida, meu tudo.

Ao meu marido, Francisco, pelo companheirismo, amor e respeito. Pelo incentivo e dedicação a esta dissertação.

Aos meus pais que sempre acreditaram e torceram por mim. Ana Andréia, minha irmã querida, sua torcida foi essencial. Aos meus irmãos em especial Osmário pela presença na minha vida.

À minha vizinha Lulú, que nos deixou na saudade e sempre vibrou por minhas conquistas.

À Maíra, minha tão especial orientadora. Por todo o aprendizado, pela confiança, paciência e palavras de incentivo sempre, me fortaleceu.

À Priscilla, minha co-orientadora pelo carinho, paciência e dedicação a este trabalho. Obrigada por todo apoio.

À Suely Angelo, minha amiga de todas as horas, sem você não estaria aqui, obrigada amiga.

À Prefeitura Municipal de Salgueiro e Verdejante, pelo apoio e compreensão.

À minha equipe de trabalho Maria Panta e Vigilância Epidemiológica pelo apoio e compreensão.

Aos colegas do mestrado, pelas experiências vividas durante esta jornada, em especial à Valdirene, Cleide, Reila e Alessandra que compartilharam comigo o início desta dissertação e me apoiaram até o final.

À coordenação, professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde.

Aos demais familiares, amigos, colegas que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste sonho.

## RESUMO

A Hepatite C representa um grande impacto na saúde pública em todo o mundo. Interfere na vida dos portadores de HCV, na sociedade, no sistema de saúde e na economia. No Brasil, os medicamentos são de alto custo, apresentam terapias prolongadas e com efeitos colaterais nos tratamentos convencionais. Com evolução das novas tecnologias incorporadas ao SUS em 2015, há expectativa do aumento da resposta virológica e cura. Objetivos: Avaliar a eficácia e segurança do Daclatasvir e Sofosbuvir versus Alfapeginterferona 2A na Hepatite C Crônica. Método: Busca em dados eletrônicos: MedLine via PubMed, LILACS e Biblioteca Cochrane, com critérios: ensaios clínicos Randomizados (ECR) e Revisões Sistemáticas (RS) em Hepatite C Crônica. Resultados: Incluídos 01 ECR com a Daclatasvir e sofosbuvir com a ribavirina e 01 RS com Metanálise, somente ECR, que avaliou a terapia com interferon peguilado alfa 2A e alfa 2B associado a ribavirina, com ou sem inibidores de protease. Quanto à eficácia, o ECR identificou aqueles que contemplavam o Daclatasvir com o sofosbuvir possuíam altos índices de resposta virológica sustentada. A eficácia reportada pela RS favorece ao uso da peginterferona alfa 2A. Conclusões: A segurança das intervenções foi analisada apenas no ECR na qual foi medida através do surgimento de eventos adversos durante e depois do tratamento. Como nos estudos relatam a eficácia das drogas de acordo com parâmetros diferentes, dificultando assim comparações mesmo que de forma indireta.

Palavras-chave: Ensaio Clínicos Randomizados. Metanálise. Revisões Sistemáticas. Resposta Viroológica Sustentada.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hepatitis C represents a major impact in public health worldwide. It interferes in the lives of patients with HCV, in society, in the health system and the economy. In Brazil, medicaments are expensive and have length and side effects of conventional treatments therapies. With the evolution of new technologies incorporated into the SUS in 2015, there's an expectation of a higher virologic response and healing. **Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of Daclatasvir and sofosbuvir versus peginterferon alfa-2a in Chronic Hepatitis C. **Method:** Searching electronic data: Medline via PubMed, LILACS and Cochrane Library, with criteria: randomized clinical trials (RCTs) and Systematic Reviews (RS) in Chronic Hepatitis C. **Results:** Included with the ECR 01 and Daclatasvir sofosbuvir with ribavirin and RS 01 Metanalysis with only RCT, evaluating therapy with pegylated interferon alpha 2A and alpha-2B in combination with ribavirin, with or without protease inhibitors. As for effectiveness, the ECR identified those contemplated the Daclatasvir with sofosbuvir had high rates of sustained virologic response. The efficacy reported by RS favors the use of peginterferon alfa 2a. **Conclusions:** The safety of interventions was only examined in the ECR in which was measured by the appearance of adverse events during and after treatment. As the studies report the effectiveness of drugs, according to different parameters, making comparisons difficult, even indirectly, about which interventions have better effectiveness.

**Keywords:** Randomized Clinical Trials. Metanalysis. Systematic Reviews. Sustained Virologic Response.

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Casos confirmados de Hepatite C por ano de diagnóstico/forma clínica, no período de 2003-2015.....	17
Gráfico 2 - Distribuição percentual de casos confirmados de Hepatite C por região de residência, Brasil. Período de 2003-2015.....	18
Gráfico 3 - Casos confirmados de Hepatite C segundo UF de residência, Brasil. Período de 25 2003-2015.....	19

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação de Metavir.....	23
Quadro 2 - Custos de Medicamentos.....	31
Quadro 3 - Estruturação da pergunta PICO.....	36
Quadro 4 - Descrições dos Estudos.....	41
Quadro 5 - Avaliação do risco de viés: Escala de Jadad et., 1996.....	43
Quadro 6 - Avaliação da qualidade metodológica: AMSTAR.....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina Aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPS	Banco de Preços em saúde
BR	Brasil
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DES	Departamento de Economia da Saúde
DOU	Diário Oficial da União
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ER	Eficácia Relativa
F0	Ausência de Fibrose
F1	Fibrose Grau 1
F2	Fibrose Grau 2
F3	Fibrose Grau 3
F4	Fibrose Grau 4
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
RNA	Ácido Ribonucléico
RR	Risco Relativo
RS	Revisão sistemática
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
RVP	Resposta Viroológica Precoce
RVR	Resposta Viroológica Rápida

SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TPF	Taxa de Progressão da Fibrose
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>1.2</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>15</b>
1.2.1	Objetivo Geral.....	15
1.2.2	Objetivos Específicos.....	15
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>Epidemiologia.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2</b>	<b>Hepatites Virais Tipo C.....</b>	<b>19</b>
2.2.1	Hepatite viral C aguda.....	19
2.2.2	Hepatite viral C crônica.....	20
2.2.3	Transmissão.....	20
<b>2.3</b>	<b>Diagnóstico Laboratorial.....</b>	<b>21</b>
2.3.1	Exames Inespecíficos.....	21
2.3.2	Provas Específicas.....	21
<b>2.4</b>	<b>Classificação de evolução da doença.....</b>	<b>22</b>
<b>2.5</b>	<b>Tratamento.....</b>	<b>23</b>
2.5.1	Evolução do Tratamento.....	25
2.5.1.1	Interferon (IFN).....	25
2.5.1.2	Ribavirina (RBV).....	25
2.5.1.3	Interferon Peguilado (PEG IFN).....	25
2.5.1.4	Terapia Tripla.....	25
<b>2.6</b>	<b>Novos Tratamentos.....</b>	<b>26</b>
2.6.1	Medicamentos disponibilizados para HCV crônica.....	26
2.6.1.1	Peginterferona alfa 2A ou Alfapeginterferona 2 <sup>a</sup> .....	26
2.6.1.2	Daclatasvir.....	28

2.6.1.3	Sofosbuvir.....	30
<b>2.7</b>	<b>Diretrizes metodológicas para avaliação de tecnologia da saúde.....</b>	<b>31</b>
2.7.1	Ensaio Clínico Randomizado e Revisões Sistemáticas.....	32
2.7.2	Ferramentas de Avaliação de Qualidade.....	33
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1</b>	<b>Delineamento do estudo.....</b>	<b>35</b>
<b>3.2</b>	<b>Período do Estudo e Considerações Éticas.....</b>	<b>35</b>
<b>3.3</b>	<b>Formulação da Pergunta PICO.....</b>	<b>35</b>
<b>3.4</b>	<b>CrITÉrios de Elegibilidade.....</b>	<b>36</b>
<b>3.5</b>	<b>EstratÉgia de Busca.....</b>	<b>36</b>
<b>3.6</b>	<b>Fontes de informação e Base de dados.....</b>	<b>37</b>
<b>3.7</b>	<b>Identificação e seleção dos estudos.....</b>	<b>37</b>
<b>3.8</b>	<b>Coleta de dados e análise da qualidade da evidência.....</b>	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
<b>4.1</b>	<b>Seleção dos estudos.....</b>	<b>39</b>
<b>4.2</b>	<b>Descrição dos estudos selecionados.....</b>	<b>40</b>
<b>4.3</b>	<b>Avaliação da qualidade dos estudos.....</b>	<b>43</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>45</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>48</b>
	<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>56</b>
	<b>ANEXO A - MODELO PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA.....</b>	<b>62</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Considerada uma das maiores causas de transplantes de fígado, a hepatite C, com cerca de 3% da população mundial considerada um problema de saúde pública (CONITEC, 2015; VIEIRA, 2011). No período crônico, pode levar ao óbito. Existe uma expectativa sobre a HCV sendo responsável por 350.000 mortes por ano no mundo (SALIM et al., 2010). O Vírus da Hepatite C (HCV) caracterizada por período silencioso: pela ausência de sintomas é diagnosticada tardiamente. Em relação aos sinais/sintomas são comuns com as demais doenças virais e costumam manifestar-se apenas nos períodos crônicos (RIBEIRO, 2015). Em 85% dos casos evoluem para portadores crônico e progredir para cirrose hepática e até mesmo um hepatocarcinoma (OLIVEIRA, 2012).

A terapia medicamentosa para Hepatite C tem como especificidade reter a evolução da doença pela diminuição viral. Pela quantidade de doses, duração ou associações de medicamentos consegue-se a finalidade dos pacientes tratados. Por apresentar eficácia mais baixa, os medicamentos disponíveis, Interferon e Ribavirina, podem apresentar reações adversas e sendo administrados por período prolongados (STRAUSS, 2001).

Apesar da universalização do tratamento para Hepatite C, são frequentes os resultados insatisfatórios com baixo índice de cura por perda da efetividade da terapia, associada a medicamento injetável e de elevado número de drágeas/dia e efeitos adversos, prejudicando a qualidade de vida do paciente (OLIVEIRA, 2012).

Entretanto, em 2015 houve a introdução de novos medicamentos no SUS e distribuição: incluindo os antivirais Daclatasvir, o Sofosbuvir e o Simeprevir no segundo semestre do mesmo ano, nos protocolos com fármacos orais, diminuindo tempo de tratamento de 48 para 12 semanas com aumento das expectativas dos pacientes bem como o acesso a nova tecnologia (BRASIL, 2015a). Enquanto o Interferon alfa 2A possuem também ação antiproliferativa e imunomodulatória sobre diversos tipos de células. Mas, o Interferon (IFN) com a curta meia-vida, deveria ser administrado várias vezes por semana, o que seria incômodo e aumentaria o custo. Apresentam ainda, vários efeitos colaterais (SOUZA, 2010).

A peguilação da molécula de interferon ou peginterferona, na qual há adição de uma molécula de polietilenoglicol, aumentou a meia vida do interferon. Tal procedimento possibilitou aumento do intervalo entre as aplicações injetáveis e obtenção de níveis plasmáticos mais uniformes e ampliando as chances de Resposta Viral Sustentada (RVS) (RAMOS, 2012).

Com a introdução dos fármacos na rede SUS, espera-se que este estudo possa favorecer decisões terapêuticas baseadas em evidências na ocorrência da eficácia e segurança do Daclatasvir e Sofosbuvir comparado com as alfapéginterferona 2a para pacientes com hepatite C crônica.

## **1.2 Objetivos**

### 1.2.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia e segurança do Daclatasvir e Sofosbuvir versus a Alfapéginterferona 2a no tratamento da hepatite C crônica.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- Realizar o levantamento das evidências científicas disponíveis acerca da eficácia e segurança do Daclatasvir e Sofosbuvir no tratamento da hepatite C crônica;
- Realizar o levantamento das evidências científicas disponíveis acerca da eficácia e segurança da Alfapéginterferona 2a no tratamentos da hepatite C crônica;
- Comparar a eficácia e segurança entre o Daclatasvir associado ao Sofosbuvir e Alfapéginterferona 2a no tratamento da hepatite C crônica, de acordo com as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde (MS).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Epidemiologia

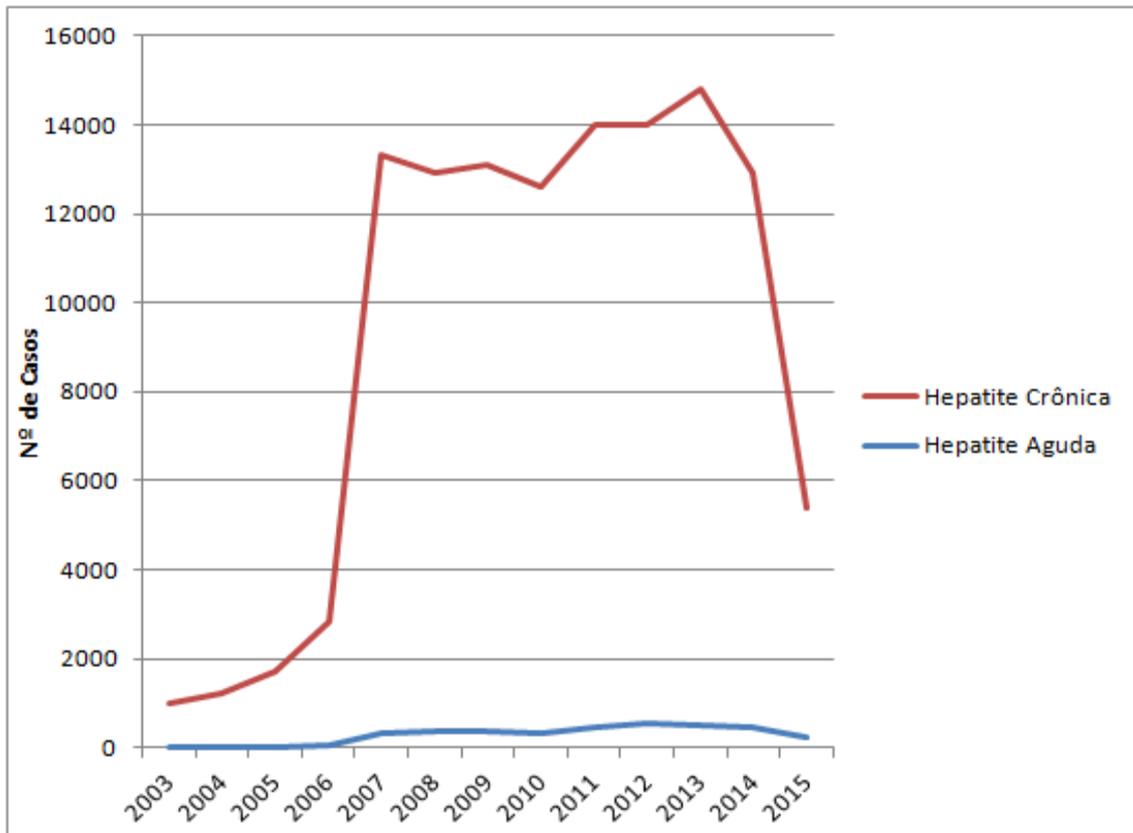
Na década de 80, foi isolado o vírus da hepatite C e classificado de “alta prevalência nos casos pós-transfusionais ou por uso de drogas injetáveis” definiu Conte (2015). Foi reduzido drasticamente casos de hepatites após recebimento de sangue por transfusão por aprimoramento de técnicas para a triagem de doadores de sangue com o aumento da detecção de pessoas infectados por hepatite C com testes rápidos. Os estudos anteriores sobre infecções causados por hepatite C, as condições iatrogênicas são as principais causas relatadas da história da doença (CONTE, 2015).

O Brasil é um país de endêmico para hepatite C segundo a OMS. Entretanto, houve uma distribuição da transmissibilidade nos anos de 1998-2006, que mostrou 21% dos casos associados ao uso de drogas intravenosas e 16% com a transfusão de sangue, mas em 40% dos casos não houve qualquer fator de risco conhecido (VIEIRA, 2011).

O HCV é classificado em 6 tipagens genotípicas (SILVA et al., 2006), por sua variabilidade genética. Foi realizado um estudo por Silva et al. (2006), em Salvador região Nordeste do Brasil, para realizar uma aferição da “prevalência da infecção pelo HCV e seus respectivos genótipos”, com os resultados: Genótipo 1 (77,9%), tem o predomínio, seguido pelo genótipo 3 (10,5%) e do genótipo 2 (4,6%). Os genótipos 1 e 3 encontrados em 7,0% dos pacientes. Identificado uma distribuição dos genotípicos semelhante ao observado na literatura pesquisada.

Com o advento dos testes sorológicos a partir de 2003 para HCV, aumentaram as detecções e casos confirmados. Com este cenário, podemos observar a partir da **Gráfico 1**, que os casos confirmados de HCV crônica tiveram uma elevação de forma progressiva nos casos a partir de 2006, totalizando 116.058 casos da forma crônica, nesse período o ano de 2013 apresentou o maior número de detecção e casos confirmados com 14.295 confirmados laboratorialmente. Enquanto, a forma aguda iniciou com menor detecção de casos, muitas vezes justificada por ausência de sintomas. Em 2012, apresentou, até então, 551 casos diagnosticados de forma aguda. No período de 2003 a 2015 foram confirmados HCV para forma clínica aguda 3.735 casos de infectados (BRASIL, 2016).

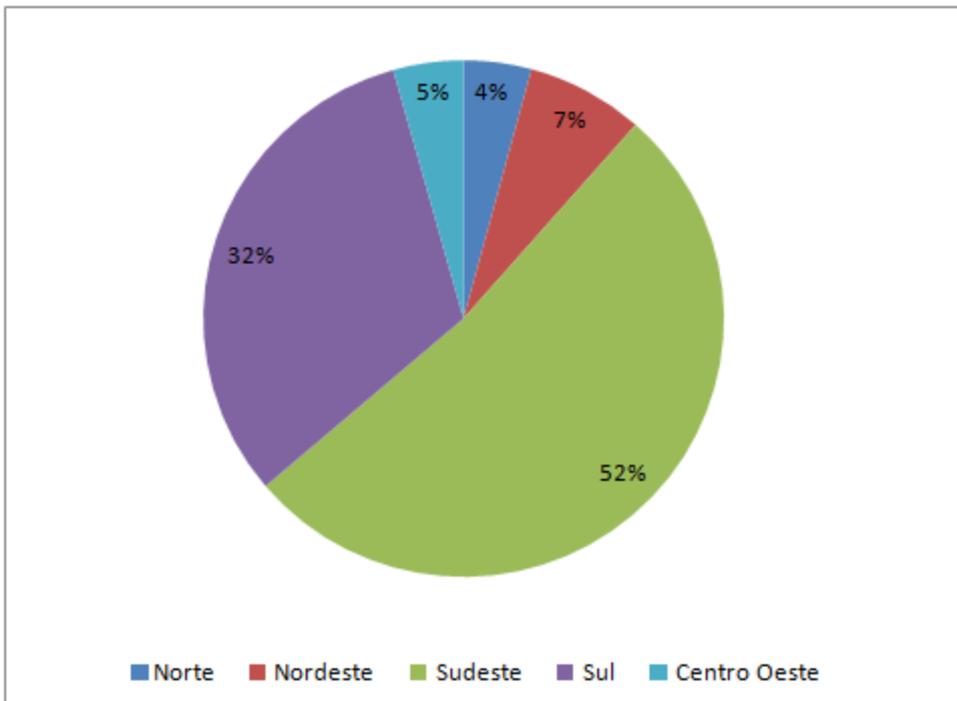
Gráfico 1 – Casos Confirmados de Hepatite C por ano de diagnóstico/forma clínica no período de 2003-2015\*



Fonte: Ministério da Saúde/Datasus– Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan, 2016. \*Dados de 2015 sujeitos a alterações.

As regiões do Brasil apresentam aspectos culturais, linguagem, hábitos diferenciados em toda extensão do país, inclusive para incidência e/ou prevalência de doenças. Podemos observar nitidamente nos casos confirmados de Hepatite C por regiões no período de 2013 a 2015 (**Gráfico 2**), foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 136.811 casos confirmados de HCV no Brasil, grande parte nas Regiões Sudeste (52%) e Sul (32%) e Nordeste (7%) segundo o Ministério da Saúde/Datasus (2016).

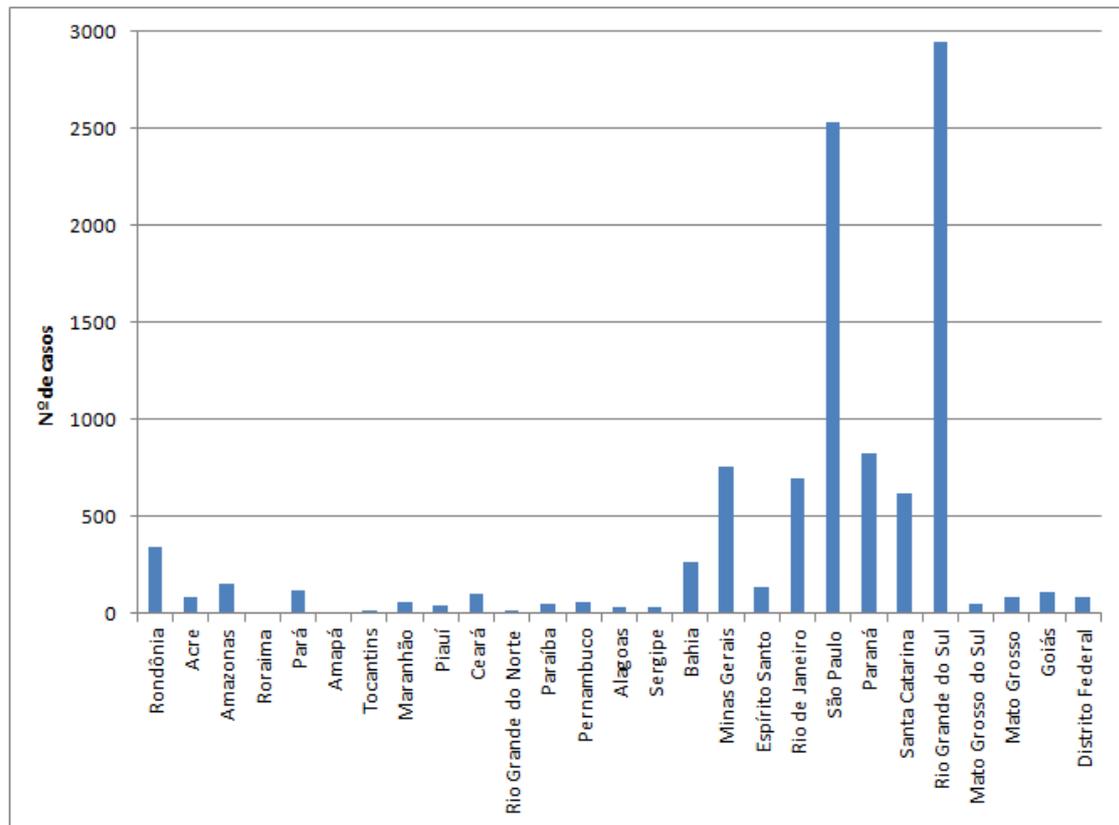
Gráfico 2 – Distribuição percentual de casos confirmados de Hepatite C por região, de residência, Brasil. Período de 2003-2015\*



Fonte: Ministério da Saúde/Datasus – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan, 2016. \*Dados de 2015 sujeitos a alterações.

Com relação aos casos de hepatite C por Unidade Federativa (UF), observa-se que o estado do Rio Grande do Sul, apresenta o maior número de notificações em 2015 (2.946), seguido de São Paulo (2.529), Paraná (827), Minas Gerais (762), Rio de Janeiro (700), Santa Catarina (624) Rondônia (347) e Bahia (266). Nos estados de Roraima, Amapá, Rio Grande do Norte, Tocantins, Alagoas e Sergipe foram observados menores números de casos de HCV para esse ano (**Gráfico 3**) conforme o Ministério da Saúde/Datasus (2016).

Gráfico 3 – Casos confirmados de Hepatite C segundo UF de residência, Brasil. Período de 2015\*



Fonte: Ministério da Saúde/Datasus – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan, 2016. \*Dados de 2015 sujeitos a alterações.

## 2.2 Hepatites Virais Tipo C

“Doença viral e infecciosa classificada como vírus da hepatite C (HCV) um vírus RNA, da família flaviviridae, pode apresentar-se como uma infecção assintomática ou sintomática e acometem o fígado” (SILVA, 2006).

Existe uma grande variação de genes nas regionais no Brasil e em todo o mundo, agentes etiológicos, sendo que esta variabilidade tem grande capacidade de percepção pelo número de infectados com complicações. (SMELTZER et al., 2009).

### 2.2.1 Hepatite viral C aguda

Com evolução assintomática o que dificulta o diagnóstico. Poucos infectados podem apresentar sintomas específicos como: dor abdominal e icterícia. Outros podem apresentar sintomas inespecíficos mais intensos, como anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal.

Semelhante a outros agentes das hepatites virais, o diagnóstico diferencial será possível com testes rápidos ou sorológicos (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). A fase aguda é leve e, normalmente, não reconhecida, sendo raramente diagnosticado. A fase inicial característica da doença aguda são sintomas semelhantes aos de viroses atípicas (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

A fase aguda pode persistir até seis meses, este período caracteriza-se pela elevação das aminotransferases séricas, com ocorrência ocasionais de “náuseas, vômitos, fadiga, febre baixa, cefaleia, prurido, colúria, acolia e artralgias” (CONITEC, 2015).

### 2.2.2 Hepatite viral C crônica

A fase crônica tem início, geralmente, quando o processo inflamatória persiste por um período maior que seis meses. Em geral, tem progressão lenta com inflamação hepática importante ao desenvolvimento de cirrose com icterícia, edema, ascite, varizes de esôfago e alterações hematológicas em aproximadamente 10-20% dos pacientes, durante 20-30 anos de infecção pelo HCV (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). O diagnóstico, ocorre pós teste sorológico de rotina ou doação de sangue. O hepatocarcinoma pode desenvolver nesta fase de cronicidade da doença (WESTBROOK ; DUSHEIKO, 2014).

É importante a identificação/diagnóstico precoce pela equipe multiprofissional e diagnóstico sorológico especialmente para as populações mais predispostas ao HCV (BRASIL, 2015 a).

### 2.2.3 Transmissão

A contaminação por via placentária pelo HCV tem menor taxa comparada à hepatite B com ocorrência em 5% dos recém-nascidos de mães infectadas pelo HCV. O risco é aproximadamente quatro vezes maior em crianças nascidas de genitoras coinfetadas com HCV e HIV (OLIVEIRA, 2012).

Pessoas de risco para HCV descrito por Brasil (2011):

- a) Hemotransusão antes de 1993;
- b) Usuários de drogas injetáveis ou inaladas, que partilham de materiais infectados;
- c) Uso de materiais não esterilizados em salões de estética/beleza;
- d) Inserção de piercing/tatuagens;
- e) Normas de biossegurança nos setores cirúrgicos, odontologia, hemodiálise e de acupuntura inapropriadas.

As medidas para redução de danos é o aconselhamento com objetivos de fornecer informações atualizadas ao paciente com linguagem acessível.

### 2.3 Diagnóstico laboratorial

De acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções do MS (2011), os exames complementares, inespecíficos consistem em:

#### 2.3.1 Exames inespecíficos

- Aminotransferases (transaminases – a aspartato aminotransferase (AST/TGO) e a alanino aminotransferase (ALT/TGP) são marcadores de agressão hepatocelular. Tem início, na forma aguda, sua elevação uma semana antes do início da icterícia;
- Bilirubinas – elevam-se após o aumento das transaminases;
- Proteínas séricas – na fase aguda, geralmente não se alteram;
- Fosfatase alcalina – com alteração muito discreta nas hepatites por vírus;
- Gama-glutamiltransferase (GGT) – caracteriza os fenômenos colestáticos, sejam intra e/ou extra-hepáticos;
- Atividade de protrombina – na fase aguda pouca se altera, na fase crônica, o tempo de protrombina indica a deterioração da função hepática;
- Alfafetoproteína – não se altera para forma aguda. Os valores alterados, ou progressivamente crescentes, na forma crônica, pode sugerir acometimento de um carcinoma hepatocelular;
- Hemograma – a diminuição dos leucócitos é característica na forma aguda (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE VIRAL C E COINFEÇÕES DO MS, 2011).

#### 2.3.2 Provas específicas

Testes rápidos – “analisam qualitativamente os anticorpos anti-HCV, por método imunocromatográfico, que indica contato anterior com o vírus da hepatite C” (BRASIL, 2010; 2011; 2015 b).

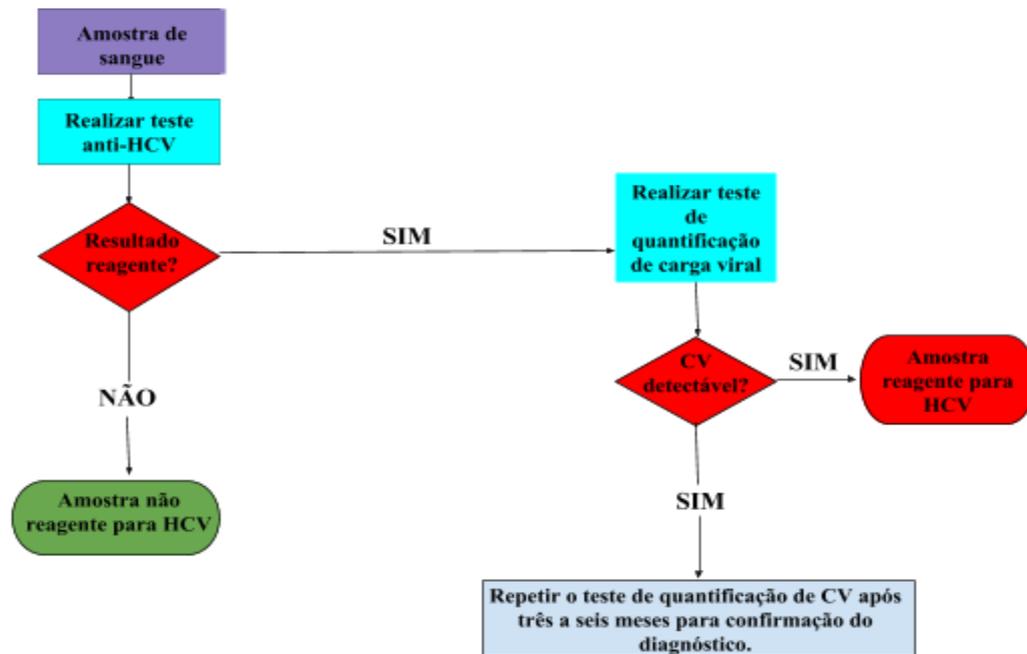
De acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções do MS (2015 a), os exames específicos consistem em:

- Marcadores sorológicos – anti-HBc (total) e anti-HCV;
- Anti-HCV (anticorpos contra o vírus HCV) – é o marcador de triagem para a hepatite C. Indica contato prévio com o vírus, mas não define se a infecção é aguda, crônica ou se já foi curada. A infecção crônica deve ser confirmada pela pesquisa de HCV-RNA;
- HCV-RNA (RNA do HCV) – apresenta-se entre uma a duas semanas após a infecção. Deve-se ser utilizado para confirmar a infecção em casos crônicos, monitorar a resposta ao tratamento e confirmar resultados sorológicos indeterminados;
- O exame de genotipagem do HCV - realiza testes moleculares com amplificação do RNA viral, para identificar os genótipos do HCV. A identificação

genotípica complementa a avaliação clínico-laboratorial na definição para tratamento da hepatite crônica;

- Biópsia hepática - procedimento invasivo essencial para estadiamento da hepatite crônica e para definição de tratamento (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE VIRAL C E COINFECCÕES DO MS, 2011).

Fluxograma 1 – Diagnóstico da infecção pelo vírus da Hepatite C (HCV)



Fonte: Adaptado do Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais/SVS/MS (BRASIL, 2015 b).

O fluxograma 1 indica as diretrizes para diagnosticar a infecção pelo HCV. Amostras reagentes pode indicar contato com vírus ou caso de falso-positivos. Se houver divergências entre os testes pode ocorrer uma resolução natural da doença (BRASIL, 2015 b).

## 2.4 Classificação de evolução da doença

Explica BARCELOS et al. (2014) que o escore de fibrose METAVIR “ é o principal marcador de evolução de doença na hepatite C e é representado pela estabilização de fibrose hepática, dado pela biópsia”.

A taxa de progressão da fibrose (TPF) foi definida, de acordo com Meine e Marroni (2010) como a “razão entre o estágio de fibrose, segundo a classificação da escala (**Quadro 1**), e tempo de infecção viral em anos”.

Quadro 1- Classificação de Metavir

<b>Atividade Histológica</b>	<b>Atividade Histológica</b>	<b>Fibrose</b>	<b>Fibrose</b>
<b>A0</b>	Ausente	<b>F0</b>	Ausente
<b>A1</b>	Atividade Leve	<b>F1</b>	Fibrose Portal sem septos
<b>A2</b>	Atividade Moderada	<b>F2</b>	Fibrose Portal com Raros Septos
<b>A3</b>	Atividade Intensa	<b>F3</b>	Numerosos Septos sem Cirrose
		<b>F4</b>	Cirrose

Fonte: Adaptação da escala de METAVIR.

A METAVIR é utilizada para pacientes infectados com o vírus da hepatite C e para classificação de estadiamento para cada fase da doença. A letra "F" caracteriza a fibrose ou cirrose e, uma letra "A" a atividade inflamatória do órgão (MEINE; MARRONI, 2010).

Descreve os seguintes resultados de fibrose ou cirrose, identificados pela letra "F": **F0** - sugere fígado sem nenhuma agressão pelo vírus da hepatite C; **F1** - fígado com fibrose em níveis mínimos; **F2** - apresenta fibrose moderada, ocorrendo nos vasos sanguíneos; **F3** - fibrose avançada, definida como fibrose em ponte, que unindo todas as áreas com fibrose e **F4** - cirrose propriamente dita ou uma fibrose muito avançada. Na atividade histológica, a letra "A" indicando a atividade necroinflamatória que existe no fígado, seguida de um número entre zero e 3. Se o número é 3 indica alta atividade e portanto uma progressão mais rápida da fibrose para uma lesão hepática maior. Se o número é zero sugere que a situação no momento está mais tranquila, mais lenta. É uma definição de importância para se determinar o tratamento proposto (MEINE; MARRONI, 2010).

## 2.5 Tratamento

Tem como objetivo controlar a progressão da doença pela inibição da replicação viral. De forma mais abrangente, impedindo evolução para cirrose e Câncer. A resposta virológica

sustentada (RVS), forma indetectável HCV--RNA (< 50UI/ml), seis meses após o término do tratamento (MELLO, 2014).

Ao iniciar tratamento deve-se considerar o risco do avanço da doença, a resposta terapêutica, as complicações e comorbidades (CONITEC, 2015). Pode ocorrer interferência e importante a ser considerados, como as "doenças psiquiátricas, cardíaca ou renal, autoimunes, álcool e outras drogas" (CONITEC, 2015).

Relata Ramos (2012) que desde a década de 80, o interferon alfa vem sendo utilizado para tratamento da hepatite C. O interferon caracteriza-se por um agrupamento de proteínas ativando o sistema imunológico. O medicamento Interferon (IFN) é uma forma sintética do produzido naturalmente.

A transaminases normalizadas será a resposta ao tratamento da hepatite durante o uso de medicamentos e desaparecimento do vírus da hepatite C. E no tempo estimado de cinco anos as pessoas se tornam negativados para o HCV e continuam nessa situação (SILVA, 2015).

Alguns estudos, referido por Silva (2015), tem mostrado que o interferon reduz a fibrose, mesmo depois do tratamento. Para as pessoas com hepatite C crônica, o tratamento recomendado, dependendo do genótipo do vírus pode durar de seis a dezoito meses.

No Brasil, o tratamento da hepatite C com o uso de interferon (convencional ou peguilado) é administrado durante 24 semanas com taxas de resposta que variam entre 50% a 80%. Com administração injetável, terapia de longa duração e efeitos colaterais (RAMOS, 2012).

Com a evolução do tratamento para Hepatite C, nos últimos anos, a incorporações de novos fármacos de ação direta pelo SUS marca uma nova fase, gerando expectativas na população que necessita de tratamento eficaz e seguro.

A Nota Informativa Conjunta (2015), entre Ministério da Saúde (MS), Secretaria de Ciência, Tecnologia e insumos estratégicos (SCTIE) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), "detalham os pré-requisitos da rede assistencial, fluxos para solicitação e dispensação dos novos medicamentos, a forma de distribuição como também as orientações relacionadas à farmacovigilância" (Portaria SCTIE nº 29 de 22 de junho de 2015) após a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC).

Esta alteração no arsenal terapêutico busca resolutividade para pacientes, profissionais de saúde e gestores por um tratamento mais eficaz, prezando pelo contínuo aprimoramento do SUS.

Os novos antivirais de ação direta (AAD), tem sua administração por via oral, apresenta tratamento menor tempo e aumentando a adesão (CONITEC, 2015).

Tratamento com interferonas foi aplicado em primeiro lugar no momento em que a doença foi chamada "não A hepatite não B". Depois, a ribavirina e os inibidores da protease de primeira geração (telaprevir e boceprevir) elevando assim os relatos de eventos adversos tal como relatou Parise (2015).

## 2.5.1 Evolução do Tratamento

### 2.5.1.1 Interferon (IFN)

O “interferon é uma proteína imunorreguladora que aumenta a capacidade do organismo de destruir células tumorais, vírus e bactérias. Ele pode ser classificado em alfa, beta e gama” (STRAUSS, 2001).

### 2.5.1.2 Ribavirina (RBV)

Na década de 90, estudos mostraram que a administração ribavirina, associado ao interferon, por 48 semanas, apresentava uma resposta virológica sustentada em 30% a 40%, caracterizada como a Terapia Dupla (MIKAWA, 2006).

### 2.5.1.3 Inteferon Peguilado (PEG INF)

Associado à terapia em uso nos anos 2000, este apresenta melhor tolerância, aumento de níveis séricos e meia-vida biológica mais longa, através do processo de peguilação, com melhor adaptação a terapia para os pacientes crônicos (MELLO, 2014).

### 2.5.1.4 Terapia Tripla

Em 2011, surgia a associação do “ interferon peguilado e da ribavirina com os inibidores de protease (Boceprevir e o Telaprevir), medicamentos que aumentaria em até 70% as chances de cura dos pacientes” (MELLO, 2014).

## 2.6 Novos tratamentos

No segundo semestre de 2015, o MS iniciou a divulgação e distribuição no país do Daclatasvir, posteriormente Sofosbuvir e finalmente Simeprevir. A chegada desses antivirais é uma inovação no tratamento da hepatite C. Permitem também que pacientes coinfetados com o HIV realizem esta terapia, e que pacientes em etapa de pré ou pós-transplante sejam atendidos de forma adequada gerando uma melhor qualidade de vida (BRASIL, 2015 a).

### 2.6.1 Medicamentos disponibilizados para HCV crônica

De acordo com o novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções de 2015 os medicamentos são utilizados no programa de controle para HCV são: Alfapeginterferona 2A, Alfapeginterferona 2B, Daclatasvir e Sofosbuvir (tecnologias avaliadas neste estudo) Ribavirina e Simeprevir (BRASIL, 2015 a).

#### 2.6.1.1 Peginterferona alfa 2A ou alfapeginterferona 2<sup>a</sup>

Pertencem à família das citocinas, edificam a atividade de componentes do sistema imunológico, aumentando as chances do organismo deter agentes infecciosos. Defendem contra vírus, divididos em alfa, beta e gama, acompanham a sequência de aminoácidos dessas proteínas. A forma recombinante é produzida por DNA recombinante de *Escherichia coli* (ACRAS et al., 2014).

“A conjugação do reagente PEG (bis-monometoxipolietilenoglicol) com alfainterferona 2A forma a alfapeginterferona 2A. A alfainterferona 2A é produzida biossinteticamente usando-se a tecnologia de DNA” (ANVISA, 2015).

O alfapeginterferona 2A são agentes antivirais, apresenta-se com nome comercial Pegasys®. Com apresentação injetável, fornecidas em seringas de vidro prontas para uso. Produto sob refrigeração (entre 2 e 8 °C), fabricados por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Tem indicação aprovada pela ANVISA para o tratamento de da Hepatite crônica C: isolado ou em combinação, está indicado para pacientes não-cirróticos e cirróticos com doença hepática compensada (PEGASYS, 2015).

O peginterferon alfa 2A aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration - mercado norte-americano) em 2002, são usados para tratar pessoas com hepatite C e B crônicos, sozinho ou associado e apresenta indicação para pacientes que não foram

previamente tratados com interferon alfa. A eficácia foi demonstrada em indivíduos com doença hepática compensada e evidência histológica de cirrose (FDA,2014).

A dose recomendada de peginterferona alfa 2A, isolada ou em combinação com ribavirina em pacientes nunca tratados é de 180 mcg uma vez por semana. A duração recomendada da monoterapia é de 48 semanas. A administração é subcutânea e limitada ao abdome e à coxa (ANVISA, 2015).

Infetados com genótipo 1 com HCV com RNA detectável na semana 4, independentemente da carga viral pré-tratamento, devem receber 48 semanas de terapia. E com carga viral baixa (CVB) ( $\leq 800.000$  UI/mL) como valor basal ou genótipo 4 que se tornaram HCV com RNA negativo na semana 4 e que permaneceram estabilizados HCV com RNA negativo na semana 24, segue com terapia de 24 semanas. Entretanto, um tratamento de duração total de 24 semanas tem um risco maior de recaída que um tratamento convencional. Nesses pacientes, a tolerabilidade à terapia combinada e grau de fibrose, deve ser considerada na decisão da duração do tratamento (PEGASYS, 2015).

Os portadores do genótipo 2 ou 3 com RNA detectável na quarta semana, independentemente da carga viral devem receber 24 semanas de tratamento. Nesses casos, a tolerância à terapia associada a fatores adicionais, tais como grau de fibrose, deve ser considerada na decisão da duração do tratamento (PEGASYS, 2015).

Contraindicado, se apresentar: “hipersensibilidade a produtos derivados de *Escherichia coli*, a polietilenoglicol ou a qualquer componente do produto; hepatite autoimune; cirrose descompensada; cirróticos coinfectados HCV-HIV” (PEGASYS, 2015).

“A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em pacientes com idade inferior a 18 anos. Além disso, as soluções injetáveis de alfainterferona 2A, contêm álcool benzílico” (PEGASYS, 2015). As reações adversas mais comuns:

Herpes simples, infecção urinária, bronquite, candidíase oral; alguns distúrbios sanguíneos e do sistema linfático, linfadenopatia, anemia, trombocitopenia; distúrbios endócrinos, hipotireoidismo, hipertireoidismo; distúrbios neuropsiquiátricos, comprometimento de memória, distúrbio de paladar, parestesia, hipoestesia, tremores, fraqueza, distúrbios emocionais, alteração de humor, nervosismo, agressividade, redução da libido, enxaqueca, sonolência, hiperestesia, pesadelos, síncope; distúrbios oculares: borramento da visão, xerofalmia, inflamação ocular, dor ocular; distúrbios do ouvido e de labirinto, vertigem, dor de ouvido; distúrbios cardíacos, palpitações, edema periférico,

taquicardia; distúrbios vasculares: ruborização; distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais, dor de garganta, rinite, nasofaringite, congestão sinusal, dispneia por esforço, epistaxe; distúrbios gastrointestinais, vômito, dispepsia, flatulência, boca seca, ulceração oral, sangramento gengival, estomatite, disfagia, glossite; distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo, distúrbios de pele, exantema, eczema, psoríase, urticária, reação de fotossensibilidade, aumento de sudorese, sudorese noturna; distúrbios musculo-esqueléticos, ósseos e de tecido conjuntivo, dor óssea, dor nas costas, cervicalgia, câimbras musculares, fraqueza muscular, dor musculo-esquelética, artrite; distúrbios do sistema reprodutivo, mamários e impotência; distúrbios gerais e condições do local de administração, síndrome semelhante a gripe, mal-estar, letargia, ondas de calor, dor torácica, sede (PEGASYS, 2015).

O interferon alfa peguilado 2A, tem um custo unitário de aproximadamente 1.147,48 (hum mil e cento e quarenta e sete reais e quarenta e oito centavos) pelo Banco de Preços em Saúde-BPS. Com média ponderada e disponível no SUS (Tabela 1). Para um tratamento de um adulto com HCV, teremos uma estimativa de tratamento com duração em média de 12 semanas totalizando o custo final do tratamento de 13.769,76 (treze mil setecentos e sessenta e nove reais e setenta e seis centavos). \*Considerando que a dose recomendada de manutenção é de 180 mcg, seringa preenchida para solução injetável SC, 1 vez/semana durante 12 semanas em média.

#### 2.6.1.2 Daclatasvir

O medicamento Daclatasvir tem função terapêutica com finalidade de inibir a polimerase, antiviral de ação direta (AAD) com a inibição da Proteína 5A não estrutural envolvida na replicação viral (AUSTRALIAN, 2015).

Daklinza® é comercializado pela Bristol-Myers Squibb, com base em Princeton, New Jersey (FDA, 2015).

Este foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e incorporado ao SUS - Portaria SCTIE nº 29, de 22 de junho de 2015 – com aval da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), permitindo sua entrada na relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e, conseqüentemente, no elenco do SUS. Esta medicação pode ser utilizada em associação com outros, já disponíveis para o tratamento da hepatite C e coinfeções. Com as indicações estabelecidas pelo novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo

Ministério da Saúde (MS) que “ recomenda tratamento dos pacientes infectados cronicamente pelo HCV”.

A agência reguladora Food and Drug Administration (FDA), com nome comercial aprovado Daklinza® para uso com Sofosbuvir para o tratamento do HCV genótipo 3 infecções. Segundo o FDA (2015), o primeiro medicamento que demonstrou segurança e eficácia para o tratamento de infecções por HCV genótipo 3, sem a necessidade de co-administração de interferonas ou ribavirina, dois fármacos também aprovados pela FDA utilizado para tratar a infecção pelo HCV.

Com posologia recomendada de daclatasvir é de 60 mg/dia administrado via oral. Para o tratamento com genótipo 1 ou 4 daclastavir, alfapeginterferona e ribavirina: 24 semanas de daclatasvir em combinação com 24-48 semanas de alfapeginterferona e ribavirina; Para o genótipo 1, virgem de tratamento daclatasvir e sofosbuvir 12 semanas. E ainda para o genótipo 1, falhado em terapia anterior com inibidor de protease daclatasvir e sofosbuvir 24 semanas. Para o genótipo 2, virgem de tratamento daclatasvir e sofosbuvir 24 semanas. E, finalmente, a terapia para o genótipo 3, virgem de tratamento ou previamente tratado daclatasvir e sofosbuvir 12 ou 24 semanas (DAKLINZA, 2015).

Contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a daclatasvir ou qualquer componente do produto. Também não indicado na associação de medicamento por provocar perda na eficácia do daclatasvir. Alguns cuidados devem ser observados: não deve ser administrado como monoterapia, na gravidez ou em mulheres que não façam uso de métodos contraceptivos. Os contraceptivos devem ser recomendados e mantidos por 5 semanas após o final do tratamento com daclatasvir, não há comprovação se excretado no leite materno (DAKLINZA, 2015).

As reações adversas encontradas com maior frequência, entre os pacientes em uso do daclatasvir foram:

Neutropenia, anemia e linfopenia. Outras de grau moderado (em associação com alfapeginterferona e ribavirina) como infecções: influenza, herpes oral, sinusite, nasofaringite; distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia; distúrbios do metabolismo e nutrição: apetite reduzido; distúrbios psiquiátricos: insônia, depressão, ansiedade, humor deprimido, humor alterado, distúrbios do sono, labilidade emocional, falta de emoção, variações de humor, diminuição da libido (DAKLINZA, 2015).

O Daclatasvir tem um custo de 566,11 (Quinhentos e sessenta e seis reais e onze centavos) pelo Banco de Preços em Saúde- BPS. Com média ponderada e disponível no SUS (Tabela 1). Para um tratamento de um adulto com HCV, sem história de tratamento anterior, apresentando o genótipo 1, teremos uma estimativa de tratamento com duração de 12 semanas totalizando o custo final do tratamento de 1.698,33 (Hum mil, seiscentos e noventa e oito reais e trinta e três centavos). \*Considerando a apresentação com caixa do fármaco contendo 28 comprimidos e tratamento com tomadas diárias de 1 vez/dia para 12 semanas.

#### 2.6.1.3 Sofosbuvir

Antiviral de ação direta contra o vírus da hepatite C. Com “ inibição da polimerase NS5B do RNA do HCV, RNA - dependente, a qual é vital para a replicação viral” (SOVALDI, 2015).

O Sofosbuvir é comercializado por Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda, por SOVALDI™, aprovado pela ANVISA em 2015 indicado para o tratamento de hepatite C crônica, associado com outros regimes terapêuticos (SOVALDI, 2015).

Aprovado em dezembro de 2013 pelo Food and Drug Administration (FDA), o Sovaldi para ser administrado como um componente de um regime de tratamento crônico por HCV. Dependendo do tipo do genótipo, o tratamento pode incluir Sovaldi e ribavirina ou Sovaldi, ribavirina e alfapeginterferon (FDA, 2013).

A recomendação de Sovaldi (2015) é de um comprimido de 400 mg/dia, administrado por via oral. Com seguintes esquemas para monoinfectados: “genótipo 1 Virgens de Tratamento Sovaldi + alfapeguinterferona 2a + ribavirina 12 semanas; genótipo 2 Virgens de Tratamento e Experimentados Sovaldi + ribavirina 12 semanas; genótipo 3 Virgens de Tratamento e Experimentados Sovaldi + ribavirina 24 semanas”.

Contraindicado gestantes devido riscos de malformações e morte fetal. Apresenta reações adversas mais comuns ( $\geq 20\%$ ) para a terapia Sovaldi + ribavirina foram fadiga e cefaléia. E ( $\geq 20\%$ ) para a terapia combinada de Sovaldi + alfapeguinterferona + ribavirina foram a fadiga, cefaleia, náusea, insônia e anemia (SOVALDI, 2015).

O Sofosbuvir, tem um custo de aproximadamente 639,29 (seiscentos e trinta e nove reais e vinte e nove centavos) pelo Banco de Preços em Saúde-BPS. Com média ponderada e disponível no SUS (Tabela 1). Para um tratamento de um adulto com HCV, genótipo 1, com previsão de tratamento em média de 12 semanas finalizando o custo final do tratamento de

1.917,87 (hum mil novecentos e dezessete reais e oitenta e sete centavos). \*Considerando a dose recomendada de 400 mg, VO, 1 vez/dia durante 3 meses, para 12 semanas em média.

Quadro 2 - Custos de Medicamentos

Código BR	Medicação	Custo (média ponderada)
BR0267470	INTERFERONA, ALFA PEGUILADO 2A, 180 MCG, SOLUÇÃO INJETÁVEL	1.147,4798 *
BR0431732	DACLATASVIR, 60 MG, COMPRIMIDO	566,1100*
BR0431599	SOFOSBUVIR, 400 MG, COMPRIMIDO	639,2900*

Fonte: Banco de Preços em Saúde - BPS, Ministério da Saúde - MS. Breno diminuir o espaçamento entre o item fonte e preço de venda....

\*Preço de Venda ao Governo com Média ponderada.

É importante ressaltar no âmbito da saúde existiu uma preocupação com o controle dos custos nos últimos anos. Alguns aspectos podem-se justificar, como: aumento e controle do financiamento dos gastos públicos. Com isso, a necessidade de métodos na apuração ou mensuração de custos, o gerenciamento como instrumento de decisão, análise e escolha de programas, bem como o empoderamento de políticas para a área (CARPINTÉRO, 1999).

Neste cenário de crescimento e adequações na saúde, necessitou se aperfeiçoar para acompanhar o desenvolvimento técnico e tecnológico. Com os avanços crescentes pode garantir uma qualidade de vida aos usuários dos serviços de saúde, com aumento na expectativa de vida e controle das doenças crônicas existentes trazem consigo um aumento proporcional nos custos dos produtos e serviços prestados (SCARAMELLI, 2015).

## 2.7 Diretrizes Metodológicas para avaliação de Tecnologia de Saúde

A gestão de tecnologia no sistema de saúde brasileiro, a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS), orienta as ATS no Brasil. Baseado nisso, a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, que “dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS, atribuiu à Comissão Nacional de Incorporação de

Tecnologias (Conitec) a função de incorporação, exclusão ou alteração dessas tecnologias no SUS” (BRASIL, 2014).

A “análise baseada em evidências” como essencial à tomada de decisão, como também a eficácia, acurácia, efetividade, segurança da tecnologia avaliada, avaliação econômica e custos comparadas tecnologias já existentes. Evidenciando a importância da elaboração de estudos sobre as tecnologias para as quais exista demanda no sistema de saúde (BRASIL. LEI nº 12.401, 2011).

### 2.7.1 Ensaio Clínico Randomizado (ECR) e Revisões Sistemáticas (RS)

ECR definido como estudo experimental, onde os participantes são colocados aleatoriamente no grupo intervenção e grupo controle. Avaliado como padrão de excelência entre outros métodos de investigação clínica estudado, com capacidade de mostrar evidências científicas diretas e com menor probabilidade de erro. Mas, sujeito a vieses, seja por descomedimento dos pesquisadores na seleção da amostra e avaliação das variáveis, seja na dificuldade de controlar outros fatores que podem influenciar no desfecho (CARVALHO, 2013).

Souza (2009) classifica um artigo como ECR, quando este apresentar quatro características essenciais no estudo científico:

- a) comparação entre intervenções aplicadas à saúde de seres humanos, ou seja, estudos sem relação direta com a saúde;
- b) as intervenções são planejadas antes e após a exposição controlada pelos estudiosos;
- c) duas ou mais intervenções são comparadas ao estudo, consistindo em grupo controle, sem nenhum procedimento ativo; e
- d) a aplicação das interferências deve ser aleatória, tendo apenas a chance influenciando o processo.

A RS pode ser considerada um resumo sintético de evidências advindas de estudos primários, revisão planejada da literatura, conduzidas para responder uma questão específica da pesquisa nitidamente formulada. Utiliza um “processo de revisão de literatura abrangente, imparcial e reprodutível, que localiza, avalia e sintetiza o conjunto de evidências dos estudos científicos para obter uma visão geral e confiável da estimativa do efeito da intervenção” (SOUSA; RIBEIRO, 2009).

Permitem ao pesquisador, as Revisões Sistemáticas, de maneira clara e objetiva sistematizar e reduzir possíveis vieses com análise crítica dos estudos. Distinguir um tratamento do outro, se eficiente ou não, e determinar terapêuticas que devem ser implementadas (SOUSA; RIBEIRO, 2009).

### 2.7.2 Ferramentas de Avaliação de Qualidade

Para os estudos do tipo de ECR é utilizado a ferramenta de avaliação de qualidade JADAD e para RV utilizado o AMSTAR.

Descreve Jadad et al. (1996) sobre a qualidade metodológica atribuída à ensaios clínicos e grau de confiança o qual o desenho, condução e análise do estudo limitam a ocorrência de vies. Essa qualidade foi avaliada através da escala de Jadad que consiste em 5 perguntas que “avaliam os domínios de randomização, cegamento, adequação do método e descrição de perdas e exclusão”. As perguntas que devem ser respondidas para cada artigo selecionado para leitura na íntegra, segundo Berger e Apperson (2009):

- a) O estudo foi descrito como randomizado?
- b) O método de randomização é adequado?
- c) O estudo foi descrito como duplo-cego?
- d) O método de mascaramento foi usado adequadamente?
- e) Foram descritas as perdas e desistências?

Para as perguntas (a), (c) e (e), cada resposta “sim” equivale a um ponto e cada resposta “não” equivale a zero. Já nas perguntas (b) e (d) cada resposta “sim” soma-se um ponto e cada resposta “não” deve ser subtraído um ponto. Nos casos em que o estudo não apresentou respostas ou não foi claro quanto às questões (b) ou (d), o valor atribuído a estas foi zero. Artigos com valores abaixo de 3 pontos tem qualidade fraca, com valor 3 são classificados como qualidade moderada e maior que 3 pontos qualidade elevada (JADAD et al., 1996; BERGER; ALPERSON 2009). Esta avaliação contribui no conhecimento da qualidade metodológica apresentada pelos estudos, não sendo considerado como um critério de exclusão dos mesmos.

Além desta escala, o risco de vies dos estudos foi avaliado também por meio da ferramenta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Systematic Reviews), desenvolvido por Shea et al. (2009), para avaliar a qualidade metodológica do estudo de RV, sua escolha foi devido a possibilidade de reduzir vieses de interpretação. Com essa ferramenta determina-se o

quanto os resultados do estudo são confiáveis, a partir de 11 perguntas respondidas conforme a seguinte escala: sim, não, não pode responder e não aplicável, os seguintes vieses:

- a) foi realizado um projeto “a priori”?
- b) existiu uma duplicidade na seleção e extração de dados?;
- c) foi realizada busca bibliográfica abrangente?;
- d) literatura cinzenta foi utilizado como um critério de inclusão?;
- e) foi incluso listagem de estudos (incluídos e excluídos)?;
- f) as características dos estudos incluídos foram fornecidas;
- g) A qualidade das pesquisas incluídas foi avaliada e documentada?;
- h) a qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na síntese das conclusões?;
- i) métodos utilizados para combinar os resultados de estudos adequados?;
- j) a probabilidade de viés foi avaliada?;
- k) o conflito de interesses foi informado?

A pontuação total do AMSTAR foi realizada pelo somatório de: um ponto para cada resposta “sim”, qualquer outra resposta não foi pontuada. A pontuação variou de 0 (zero) como a baixa qualidade a 11 como a melhor qualidade. Além disso, O’Connell Francischetto et al, (2016), Mikton e Butchart (2009) descrevem que, um escore de 0 a 4 indica uma revisão de baixo índice de qualidade, de 5 a 8 indica uma qualidade moderada e de 9 a 11 indica uma pontuação de revisão de alta qualidade.

A qualidade dos estudos sinaliza a segurança que será mostrado nos resultados. A delimitação dos estudos e especificidade desses vieses podem ter maior ou menor magnitude. Os instrumentos serão para auxiliar na avaliação crítica e apropriados para avaliar a qualidade metodológica (PEREIRA, 2014).

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo descritivo das Revisões Sistemáticas (RS) e Ensaio Clínico Randomizado (ECR) que utilizam um processo abrangente de revisão de literatura, de forma imparcial e reprodutível para localizar, avaliar e sintetizar o conjunto de evidências disponível na literatura a cerca da eficácia e segurança do Daclastavir e Sofosbuvir em comparação com a alfapeginterferona 2A no tratamento de pacientes portadores de hepatite C crônica. Nos estudos descritos de boa qualidade, teremos o melhor nível de evidência para tomadas de decisões sobre a terapêutica (ATALLA, 1998 apud CENTRO COCHRNE DO BRASIL).

#### **3.2 Período do Estudo e Considerações Éticas**

A coleta de dados foi realizada no período de dezembro de 2015 a abril de 2016. Os dados foram obtidos nos sistemas de informação, disponibilizados por meio eletrônico, todos de domínio público com fontes secundárias com bases de dados de livre acesso, não havendo necessidade de autorização prévia de Comitê de Ética, de acordo com a Resolução nº 466/12- Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

#### **3.3 Formulação da Pergunta PICO**

A ferramenta PICO [P = população, I = intervenção, C = comparador e O = outcome (Desfecho)] foi utilizada afim de estruturar a pergunta para a pesquisa. Considerando o objetivo proposto pelo estudo, o “P” correspondeu à pacientes portadores de Hepatice C Crônica, o “I” a intervenção com novos medicamentos Daclastavir e Sofosbuvir, o “C” ao seu respectivo comparador nesta análise, o fármaco em uso no tratamento da Hepatite C a Alfapeginterferona 2A, e por fim o “O” como o desfecho pretendido, correspondeu à eficácia, baseada na melhora clínica dos pacientes definida como “Resposta Viroológica ao Final do Tratamento (RVFT) a ausência de RNA-VHC no final do tratamento e Resposta Viroológica Sustentada (RVS) como ausência de RNA-VHC detectável no soro seis meses após a suspensão do tratamento”, também, da segurança dos tratamentos, avaliada através do surgimento de efeitos adversos detalhes sobre a estruturação da ferramenta PICO estão descritos no Quadro 3.

“O Daclatasvir e Sofosbuvir é mais eficaz e seguro que o alfapeginterferona 2a no tratamento da hepatite C crônica?”

Quadro 3 - Estruturação da pergunta PICO

População	Pacientes portadores de Hepatite C Crônica
Intervenção	Daclastavir e Sofosbuvir
Comparador	Alfapeginterferona 2A
Outcome (desfecho)	Eficácia e segurança dos antivirais

### 3.4 Critérios de elegibilidade

Foram incluídas nesta análise revisões sistemáticas (RS), com ou sem metanálise, estudos clínicos randomizados (ECR), desde que apresentassem os desfechos de eficácia e segurança definidos previamente a pesquisa.

As buscas consideraram os estudos com pacientes com HCV sem presença de coinfeção, realizados em humanos, estudos completos estejam disponíveis na íntegra e nos idiomas português e inglês.

Estudos comparativos não randomizados, revisões narrativas, publicações em idiomas diferentes do português e inglês, que avaliaram desfechos menos relevantes aos destacados nesta análise ou diferentes patologias foram excluídos.

### 3.5 Estratégias de busca

A elaboração da estratégia de busca foi construída utilizando termos do vocabulário em saúde por meio das ferramentas Mesh (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>) e DeCs (<http://decs.bvs.br/>). Os elementos utilizados nas estratégias de busca foram os termos principais da pergunta PICO, "Hepatitis C"[Mesh] AND "daclatasvir" OR "daklinza" AND "sofosbuvir" AND "peginterferon alfa -2a", combinados de forma lógica pelos operadores booleanos "AND" e "OR" para conectar os elementos e para sinônimos, respectivamente. Para direcionar melhor a busca, alguns filtros foram acrescentados as estratégias com termos

referentes aos tipos de estudo de interesse como as Revisões Sistemáticas e Ensaio Clínico Randomizado.

### **3.6 Fontes de informação e base de dados**

A pesquisa abrangeu grandes bases de dados como MedLine via PubMed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)), LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>) e Biblioteca Cochrane (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>) com última atualização do período de abril de 2016.

### **3.7 Identificação e seleção dos estudos**

Após realizar a pesquisa nas bases de dados mencionadas e a busca pelos termos, o processo de seleção dos estudos para análise, foi organizado em um formulário próprio de avaliação de tecnologia com: apresentação da tecnologia, indicação, descrição da pergunta PICO, bases, estratégias de busca, datas, resultados, resultados selecionados, qualidade metodológica da revisão e qualidade da evidência. Foram excluídas todas as publicações do texto que não se apresentasse por completo, os encontrados em duplicidade, logo em seguida foi realizada a leitura do título e abstract dos artigos. Aqueles que atendiam aos critérios de elegibilidade continuaram no processo de análise. Por fim, os artigos classificados como elegíveis foram selecionados para leitura integral do texto.

### **3.8 Coleta de dados e análise da qualidade da evidência**

extração dos dados sobre as características dos estudos em geral, são as características basais dos indivíduos e dos resultados obtidos. Avaliou-se a qualidade da evidência nos resultados encontrados no estudo clínico selecionado, utilizando a ferramenta de Jadad (JADAD et al., 1996) para avaliar risco de viés nos estudos. Para avaliação da qualidade metodológica da RS selecionada foi utilizada a ferramenta de AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (LEWIN et al., 2009).

## 4 RESULTADOS

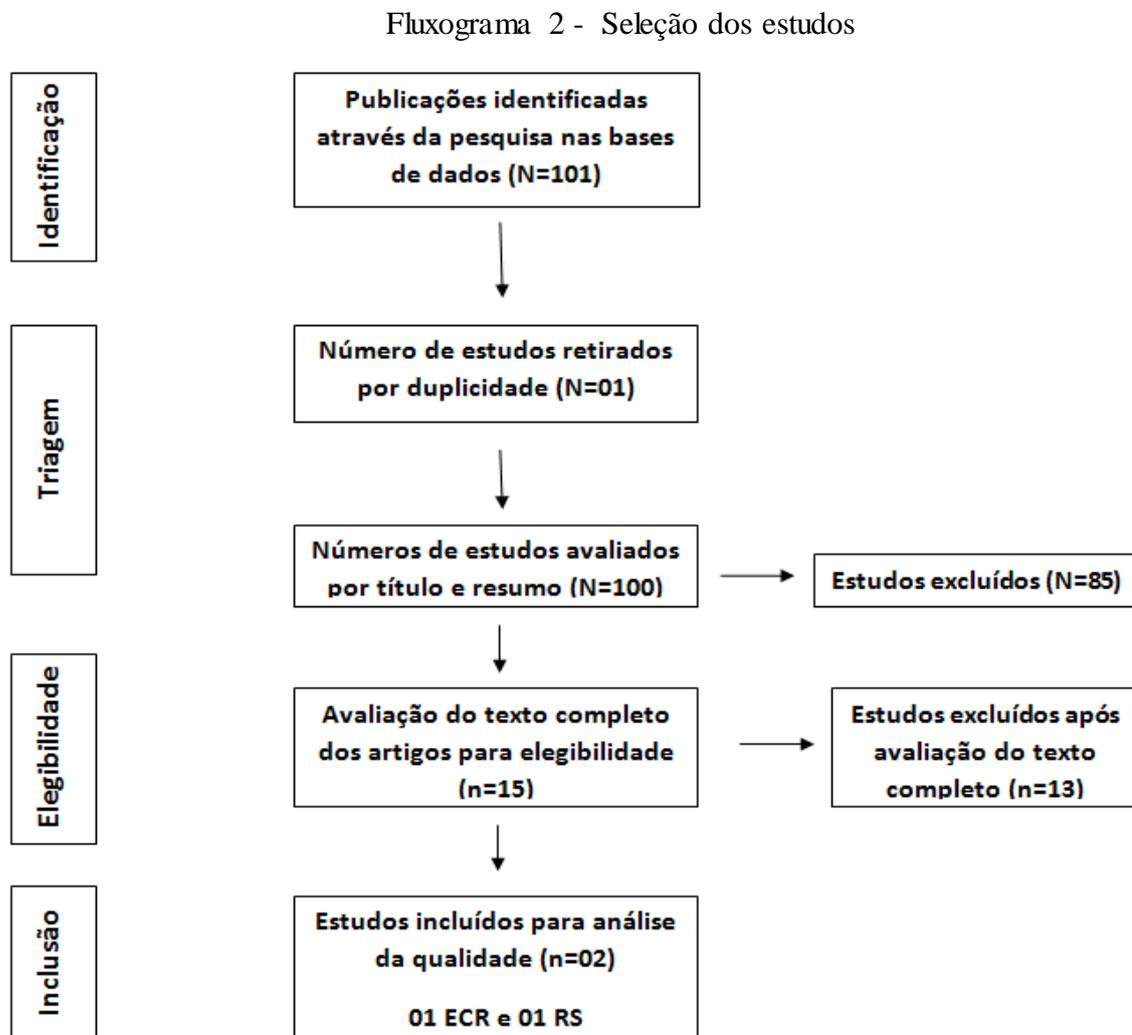
Tabela 1- Busca nas bases de dados com diversas estratégias de busca

Data da Busca	06/04/2016	
Base de dados	Estratégia	Resultados
MedLine via PubMed	"Chronic Hepatitis C"[Mesh] OR "Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis" OR "Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis" OR "PT-NANBH" OR "Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted" AND "BMS-790052" OR "daclatasvir" OR "daklinza" AND "sofosbuvir" AND "peginterferon alfa- 2a" OR "recombinant peginterferon alpha -2a" OR "pegylated interferon alpha 2a" AND "Meta-analysis"	98
LILACS	tw:((tw:(hepatitis c)) AND (tw:(daclatasvir)) AND (tw:(sofosbuvir)) AND (tw:(peginf))) AND (instance:"regional")	02
COCHRANE	"Chronic hepatitis C" and "daclatasvir" and "sofosbuvir" and "peginterferon alpha"	01
<b>Total de Estudos</b>		<b>101</b>

Fonte: Autoria própria.

#### 4.1 Seleções dos estudos

A seleção dos estudos está apresentada na Figura 6. Um total de 101 artigos foram localizados por meio da busca nas bases de dados citadas. 01 foi excluído por apresentar duplicidade (LILACS). Excluídos também 85 após realizar a triagem por título e resumo por critérios de elegibilidade, estudos que apresentavam coinfeções presentes, estudo não completos e que não atendiam estes parâmetros foram descartados. Avaliados estudos de texto completo para elegibilidade e excluídos 13. Selecionados para leitura integral do texto 02 artigos. Restando para análise da qualidade apenas 01 ECR e 01 RS.



Fonte: Adaptada de Diretrizes Metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos (BRASIL, 2014).

#### **4.2 Descrições dos estudos selecionados**

As características dos estudos selecionados para análise da eficácia e segurança das tecnologias avaliadas estão descritas no quadro 4.

Quadro 4 - Descrições dos estudos

Estudo	Tipo de estudo / população	Desfecho	Resultados
<p>Sulkowski et al. 2014.</p> <p>Número de registro: NCT01359644</p> <p>EUA: Califórnia, Colorado, Flórida, Maryland, Michigan, Nova Iorque, Oklahoma, Pensilvânia, Texas, Virginia, Wisconsin</p> <p>PORTO RICO: San Juan.</p>	<p>Tipo de estudo: Ensaio Clínico randomizado, multicêntrico, aberto, de atribuição paralela, Fase 2.</p> <p>População: Pacientes homens e mulheres, com idades entre os 18 e os 70 anos infectados com o vírus da hepatite C (HCV) genótipo 1, 2, ou 3, sem exposição prévia a uma formulação do interferon. Total de participantes: 211</p> <p>Intervenção: Daclatasvir a uma dose de 60 mg por via oral uma vez ao dia, mais sofosbuvir a</p>	<p>Eficácia:</p> <p>A eficácia das intervenções foi avaliada através da quantificação dos níveis séricos de RNA viral. Os níveis de RNA de HCV foram medidos no início do estudo; nos dias de tratamento de 1 a 7, 9, 11, 14, e 21; a cada 2 semanas de tratamento semana de 4 a 24 semanas; e nas semanas 4, 12, e 24 após o final do período de tratamento.</p> <p>Segurança</p> <p>: Os efeitos adversos foram registados ao longo do estudo. Os testes clínicos</p>	<p>Eficácia:</p> <p>Resposta viral sustentada (RVS): Nível de RNA viral abaixo de 25 UI/mL após 12 semanas do fim do tratamento</p> <p>Pacientes genótipo HCV1: sem tratamento prévio: 98% de 126 mantiveram a RVS - com tratamento prévio: 98% dos 41 mantiveram a RVS.</p> <p>Pacientes genótipo HCV 2 sem tratamento prévio: 92% de 26 mantiveram a RVS.</p> <p>Pacientes genótipo HCV 3 sem tratamento: 89% de 18 mantiveram a RVS apenas até a semana 12 de tratamento.</p>

	<p>uma dose de 400 mg por via oral uma vez por dia, com ou sem ribavirina, durante 24 semanas</p>	<p>laboratoriais, exames físicos, e monitorização do eletrocardiograma foram realizados na triagem, no início do estudo, e em visitas agendadas durante o tratamento.</p>	<p>Segurança:Os efeitos adversos mais comuns reportados foram fadiga, dor de cabeça e náuseas.</p>
Estudo	Tipo de estudo / população	Desfecho	Resultados
<p>Romero-Gomez et al,2013.  (Espanha)</p>	<p>Tipo de Estudo: Metanálise que incluiu somente Ensaio Clínicos Randomizados que avaliaram a terapia com interferon peguilado alfa 2a e interferon peguilado alfa 2b e ribavirina, com ou sem inibidores de protease.</p> <p>População:</p>	<p>Eficácia:A eficácia foi avaliada por meio da Eficácia Relativa (ER) que considera os parâmetros de :</p> <p>RVR: Rápida resposta virológica</p> <p>RVP: resposta virológica precoce</p>	<p>-A análise da eficácia relativa (ER) da RVR de pacientes portadores de HCV de todos os genótipos foi de ER=1.118 e Intervalo de Confiança (IC=0.0039-1.203) a favor da peginterferona alfa 2a.</p> <p>-A análise da eficácia relativa (ER) da RVP de pacientes portadores de HCV de todos os genótipos foi</p>

	Pacientes infectados com HCV maiores de 18 anos. Total de 12 ECR foram selecionados totalizando uma população de 8.250 indivíduos.		de ER=1.151 (IC=1.042-1.272) a favor da peginterferona alfa 2a.
--	--	--	---

Fonte: Autoria própria.

#### 4.3 Avaliação da qualidade dos estudos

As avaliações da qualidade da evidência, o risco de viés do ECR e da qualidade metodológica das RS estão apresentados nos quadros 5 e 6.

Quadro 5 - Avaliação do risco de viés: Escala Jadad et al.,1996

Ensaio Clínico Randomizado:	Sulkowski et al. 2014 et al., 2014
1. O estudo foi descrito como randomizado?	1
2. O método de randomização foi adequado?	0
3. O estudo foi descrito como duplo-cego?	0
4. O método de cegamento foi usado adequadamente?	0
5. Houve descrição das perdas e exclusões?	1
<b>Pontuação Total:</b>	<b>2/5</b>

Fonte: Autoria própria.

Quadro 6 - Avaliação da qualidade metodológica: AMSTAR

Revisão Sistemática:	Romero-Gómez et al., 2013
Foi fornecido um projeto “a priori”?	Sim
Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados?	Sim
Foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente	Sim
A literatura cinzenta foi utilizada como critério de inclusão	Sim
Foi fornecida lista de estudos incluídos e excluídos?	Não
Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	Sim
A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada	Sim
A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	Sim
Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?	Sim
A probabilidade de viés foi avaliada?	Sim
Foi informado conflito de interesse	Sim
<b>Pontuação Total:</b>	<b>10/11</b>

Fonte: Autoria própria.

## 5 DISCUSSÃO

Através das estratégias de busca, não foram encontrados estudos que realizaram a comparação experimental direta das intervenções com Daclatasvir e Sofosbuvir com o comparador Peginterferona alfa 2A. Com a inexistência da evidência direta diminui a qualidade da evidência, isto pode ocorrer quando o tema proposto não é respondido diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças nas características da população em estudo, nas intervenções, comparadores ou nos desfechos (SILVA et al., 2014).

Considerando a limitação das evidências disponíveis, observou-se a necessidade de se avaliar e comparar as estratégias de por meio de métodos de comparação indireta.

Em relação a eficácia, o ECR selecionado mostrou que os regimes que contemplavam o Daclatasvir em combinação com o sofosbuvir possuíam altos índices de resposta virológica sustentada após 12 semanas do fim do tratamento. A eficácia relativa reportada pela Revisão Sistemática favorece ao uso da peginterferona alfa 2A em comparação com a peginterferona alfa 2B de acordo com os parâmetros de resposta virológica rápida (RVR), vírus indetectável na 4ª semana de tratamento, e resposta virológica precoce (RVP), redução da carga viral em 2 log ou mais na semana 12. Romero-Gomes et al., 2013 considera que marcadores mais precoces da eficácia de drogas anti-HCV, como RVR e RVP, são cruciais para uma resposta virológica sustentada e para decisões clínicas. Contudo observando os IC da RVR e RVP, respectivamente, IC=0.0039-1.203 e IC=1.042-1.272, ambos em favor da peginterferona alfa 2A, podemos caracterizar a RVR que apresenta imprecisão, por apresentar um intervalo de confiança mais largos, pode ocorrer este, quando existe um pequeno número de eventos clínicos e/ou tamanho da amostra inadequada, com a possibilidade de rebaixamento da qualidade da evidência (SILVA et al., 2014).

Como os estudos relatam a eficácia das drogas de acordo com parâmetros diferentes, dificultando assim comparar mesmo que de forma indireta qual das intervenções possuem melhor performance.

A segurança das intervenções foi analisada apenas no ECR na qual foi medida através do surgimento de eventos adversos durante e depois do tratamento. Os efeitos adversos mais correntes em relação a intervenção Daclatasvir mais sofosbuvir foram fadiga, dores de cabeça e náuseas. Dois pacientes interromperam o tratamento devido a eventos adversos (fibromialgia em um paciente e um acidente vascular cerebral em um paciente), apesar de

ambos tiveram uma resposta virológica. Os eventos adversos graves incluíram “episódios único de gastroenterite, colite, acidente vascular cerebral, insuficiência renal aguda de desidratação que se resolveu com a administração de fluidos, fratura do antebraço, ansiedade e dor pleurítica, exacerbação da psoríase, e hipocalcemia”. Em relação a peginterferona alfa 2A não foi relatado na RS análise dos eventos adversos no estudo.

Ambos os estudos foram submetidos a ferramentas de qualidade e apresentaram algumas falhas metodológicas. O ECR, de acordo com a escala Jadad et al,1996, obteve uma pontuação baixa em relação a qualidade do desenho do estudo, ou seja, atingiu apenas 2 dos 5 pesquisados, sendo identificado como um estudo de baixa qualidade de evidência. Com as falhas do ensaio clínico não ser tipo duplo-cego, o que implica que tanto os participantes quanto os pesquisadores envolvidos sabiam das intervenções que estavam sendo administradas. Apesar de não haver comparação interna com placebo ou outra droga, diferentes tipos de regime do daclatasvir em combinação com o sofobusvir foram testados e a ciência do tipo de regime utilizado poderia, inconscientemente, influenciar os resultados. Outro ponto de destaque é que o método utilizado para gerar a randomização dos grupos alocados em cada regime não foi descrito no estudo. De acordo com a ferramenta ARMSTAR, a RS incluída nesta análise obteve uma pontuação ótima em relação a sua qualidade metodológica. O estudo atendeu a 10 dos 11 requisitos questionados. A descrição dos estudos que foram excluídos, contudo, não foi citada. Este, geralmente, é um item ignorado em outras revisões sistemáticas. Segundo Law et al. (2002 apud SAMPAIO; MANCINI, 2007) alguns autores de revisões sistemáticas tem uma tendência a definir somente os resultados positivos, ou seja, os resultados de intervenções que produziram o efeito esperado. Extremamente relevante identificar também os pontos negativos dos estudos, influenciando assim os profissionais pois estes necessitam da informação para ocorrer a mudança esperada. Referenciar nas revisões sistemáticas os pontos positivos e negativos das intervenções/tratamentos só aumentará o conhecimento a respeito da sua eficácia e limitações de estudo.

Os custos neste estudo não foram avaliados na estrutura PICO, pela característica de pesquisa clínica, ou seja, avaliamos os impactos clínicos de uma nova tecnologia em saúde, levamos em consideração aspectos como segurança e eficácia das medicações analisadas. Neste sentido, a avaliação econômica em saúde que analisa e compara diferentes tecnologias no âmbito da saúde, referentes aos seus custos e aos efeitos sobre o estado de saúde, como

também o custo-efetividade que avalia os resultados das tecnologias em saúde, seria a mais indicada para avaliação.

Não foi realizada uma busca pareada, limitando assim a pesquisa, o que seria o ideal segundo as normas do MS para avaliação de nova tecnologia, como também a adaptação de protocolos de Pareceres Técnico-Científicos (PTC) para dissertação de mestrado. Os PTC's são ferramentas de suporte à gestão e a decisão, baseados na mesma racionalidade que envolve a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), representa um estudo sistematizado e abrangente do conhecimento possível de ser fornecido no tempo e com qualidade necessária para auxiliar as tomadas de decisões (BRASIL, 2014).

A busca sistematizada de evidências de alto nível metodológico é a melhor forma para prever a eficiência/segurança de fármacos. Devido a não existência de evidências na literatura comparando diretamente os medicamentos analisados nesse trabalho, recomenda-se a elaboração de novos estudos, permitindo assim uma avaliação mais conclusiva na comparação das intervenções.

## 6 CONCLUSÕES

Com a acessibilidade aos serviços de saúde e uma tecnologia mais disponível, eficaz no diagnóstico, o caráter assintomático da doença da população ainda dificultam a luta contra a hepatite C.

O acesso à terapia de doenças crônica com disponibilização do medicamento de alto custo na rede pública de saúde deverá possibilitar uma maior adesão ao paciente. Entretanto, o impacto financeiro destes tratamentos no SUS é muito alto, como o Peginterferon alfa 2A, que além de ser uma terapia mais dispendiosa, não conseguimos neste estudo, avaliar a segurança entretanto a eficácia relativa reportada pela Revisão Sistemática favorece ao uso da peginterferona alfa 2A.

As evidências produzidas foram precárias para indicar uma preferencialmente à outra para tratamento da hepatite crônica C, em virtude da eficácia e segurança semelhantes quando considerados os desfechos RVS. No último relatório o CONITEC (2015) refere que ambas as alternativas são eficientes com indicações diferenciadas.

Neste estudo relata a eficácia da Daclatasvir, sofosbuvire e Peginterferon alfa 2A de acordo com parâmetros diferentes, dificultando as comparações sobre as quais intervenções possuem melhor resposta.

A busca sistematizada de evidências de alto nível metodológico é a melhor forma para prever a eficiência/segurança de fármacos. Devido a não existência de evidências na literatura comparando diretamente os dois medicamentos analisados nesse trabalho, recomenda-se a elaboração de novos estudos, permitindo assim uma avaliação mais conclusiva na comparação das intervenções para análise mais aprofundada de custos, recomendamos uma futura análise econômica ou um estudo de Custo-efetividade sobre o assunto abordado.

## REFERÊNCIAS

- ACRAS, R. N. et al. A taxa de resposta sustentada da hepatite C crônica ao tratamento com os diversos interferons-alfa e ribavirinas distribuídos pelo governo brasileiro é semelhante à da literatura mundial. **Arq. Gastroenterol.**, v.41, n.1, p.3-9, 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032004000100002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032004000100002)>. Acesso em: 10 jan. 2016.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). 2015. Disponível em:<[http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta\\_produto/rconsulta\\_produto\\_detalle.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalle.asp)>. Acesso em: 15 jan. 2016.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). 2016. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Servicos/Consulta+a+Banco+de+Dados/Bulas+de+Medicamentos/O+Bulario+Eletronico>>. Acesso em: 08 mar. 2016.
- AUSTRALIAN PRESCRIBER. Daclatasvir for hepatitis C: New drugs: transparency', v. 38, n. 1, October 2015. Disponível em: <<http://www.australianprescriber.com/magazine/38/6/217/25/drug/1100/daclatasvir-for-hepatitis-c>>. Acesso em: 30 jan. 2016.
- BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE (Brasil). Disponível em: <<http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>>. Acesso em: 23 jan. 2015.
- BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE (Brasil). Disponível em: <<http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>>. Acesso em: 17 abr. 2016.
- BARCELOS, T. M. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com hepatite C atendidos no ambulatório do Hospital Nereu Ramos. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 58, n.3, p.209-212, jul. / set. 2014.
- BERGER, V. W.; ALPERSON, S.Y. A general framework for the evaluation of Clinical Trial Quality. **Reviews on recent clinical trials**, v.4, n.2, p.79-88, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2694951/>>. Acesso em: 10 abr. 2016.
- BRASIL. Lei 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2011. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm)>. Acesso em: 11 mar. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites Virais: o Brasil está atento**. 2. ed. Brasília, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções**. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções**. Brasília, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos**. 4. ed. – Brasília, 2014. 80 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa Conjunta N° 93/2015 DDAV/SVS/MS, DAF/SCTIE/MS, DGITS/SCTIE/MS E GGMON/SUCOM/ANVISA**, 2015. Disponível em: <[http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/dst\\_aids/publicacoes/hepatite/nota-informativa-conjunta-93.pdf](http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/dst_aids/publicacoes/hepatite/nota-informativa-conjunta-93.pdf)>. Acesso em: 11mar. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções**. Brasília, 2015 a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **O manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais**. – Brasília, 2015 b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. 2016. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>>. Acesso em: 29 mar. 2016.

CARPINTERÓ, J. N. C. Custos na área da saúde: considerações teóricas. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CUSTOS, 6., 1999, São Paulo. **Anais...** São Paulo, p.1-16, jun./jul. 1999. Disponível em: <<http://anaiscbc.emnuvens.com.br/anais/article/download/3193/3193>>. Acesso em: 11dez. 2015.

CARVALHO, A. P. V.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Revista Diagnóstico e Tratamento**, v. 18, p. 38-44, 2013. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2013/v18n1/a3444.pdf>>. Acesso em: 13 abr. 2016.

CENTRO COCHRANE DO BRASIL. **Revisões Cochrane**. Disponível em: <<http://www.centrocochranedobrasil.org.br/revisoes.html>>. Acesso em: 18 out. 2015.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÕES DE TECNOLOGIA DO SUS (Brasil). **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções, 2015**. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio\\_PCDT-HepatiteC-CPCP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT-HepatiteC-CPCP.pdf)>. Acesso em: 20 ago. 2015.

CONTE, Vinício Paride. Hepatite crônica por vírus C: Parte 1. Considerações gerais. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 187-193, jul. 2000. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032000000300010&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032000000300010&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 20 out. 2015.

DAKLINZA. Responsável Técnico Dra. Elizabeth M. Oliveira. São Paulo: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica, 2015. Bula de remédio. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/firmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8212862015&pIdAnexo=2849926](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/firmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8212862015&pIdAnexo=2849926)>. Acesso em: 15 jan. 2016.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION-FDA, julho de 2015. Disponível em: <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm455888.htm>>. Acesso em: 12 dez. 2015.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION-FDA, setembro de 2014. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm088679.pdf>>. Acesso em: 21 fev. 2016.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION-FDA, dezembro de 2013. Disponível em: <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm377888.htm>>. Acesso em: 18 mar. 2016.

INTERFERON ALFA 2A HUMANO RECOMBINANTE. Responsável técnico Hernani Ramos dos Santos. Rio de Janeiro: Shenyang Sunshine Pharmaceutical, 2014. Bula de remédio. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/firmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6521152014&pIdAnexo=2155691](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/firmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6521152014&pIdAnexo=2155691)>. Acesso em: 15 jan. 2016.

JADAD, Alejandro R. et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? **Controlled Clinical Trials**, n.17, p.1–12, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721797>>. Acesso em: 10 abr. 2016.

LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. A. **Fundamentos de metodologia científica**. 5. ed. - São Paulo: Atlas, 2003.

LEWIN, S. et al. **Use of qualitative methods alongside randomised controlled trials of complex healthcare interventions**: methodological study. *BMJ*, 339. b3496, 2009. Disponível em: <<http://researchonline.lshtm.ac.uk/4765/1/bmj.b3496.pdf>>. Acesso em: 06 abr. 2016.

MARTIN-SANTOS, R. et al. Chronic hepatitis C, depression and gender: a state of art. **Advances in Dual Diagnosis**, v. 8, n. 4, p. 193-210, 2015.

MEINE, M. H. M.; MARRONI, C. A. **Progressão de fibrose hepática em pacientes com recorrência da hepatite viral C após transplante ortotópico de fígado (TOF) com doadores falecidos**. Porto Alegre: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, 2010.

MELLO, C. E. B. Tratamento da hepatite crônica pelo vírus C Novas perspectivas. **JBM**, v. 102, n. 1, jan./fev. 2014. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n1/a4022.pdf>>. Acesso em: 02 mar. 2016.

MIKAWA, A. Y. **Desenvolvimento de teste imunocromatográfico para detecção de antígeno circulante do vírus da hepatite C**, 2006. Disponível em: <[http://www.fcfar.unesp.br/arquivos/link/20150505155809angela\\_yumico\\_mikawa\\_do.pdf](http://www.fcfar.unesp.br/arquivos/link/20150505155809angela_yumico_mikawa_do.pdf)>. Acesso em: 02 mar. 2016.

MIKTON, C.; BUTCHART, A. Child maltreatment prevention: a systematic review of reviews. **Bull World Health Organ.** v.87, p.353–361, 2009. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/26315675\\_Child\\_Maltreatment\\_Prevention\\_A\\_Systematic\\_Review\\_of\\_Reviews](https://www.researchgate.net/publication/26315675_Child_Maltreatment_Prevention_A_Systematic_Review_of_Reviews)>. Acesso em: 15 fev. 2016.

MYERS SQUIBB, G.; VERTEX, J.; ROCHE PHARMA, A. G. **A Phase I/IIa Study Assessing 7-day Dosing of IDX21437 in Subjects Infected with Hepatitis C Virus (HCV)**.

NEGRO, F. et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, v. 149, n. 6, p. 1345-1360, 2015.

O'CONNELL FRANCISCHETTO et al. **Discharge interventions for older patients leaving hospital: protocol for a systematic meta-review**. Marc. 2016 5:46. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/298396621>>. Acesso em: 20 abr. 2016.

OLIVEIRA, I. A. G de. **Testes moleculares qualitativos para confirmação diagnóstica da hepatite C: uma revisão sistemática e estimativa de gastos pelo SUS segundo modalidade técnica**. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=655600&indexSearch=ID>> Acesso em: 20 ago. 2015.

PARISE, E. R. 25 anos de Hepatite C. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, v. 52, n.1, jan./mar. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032015000100001>>. Acesso em: 16 mar. 2016.

PEGASYS: alfapéginterferona 2a. Resp. técnico Tatiana Tsiomis Díaz. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos, 2015. Bula de remédio. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp#](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#)>. Acesso em: 21 mar. 2016.

PEREIRA, M. G.; GALVAO, T. F. Extração, avaliação da qualidade e síntese dos dados para revisão sistemática. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 23, n. 3, p. 577-578, sept. 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-96222014000300577&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222014000300577&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 24 abr. 2016.

RAMOS, F. G. **Avaliação da resposta virológica rápida em pacientes tratados para hepatite C**. Porto Alegre, 2012.

RIBEIRO, I. G. **Aspectos clínicos-laboratoriais, perfil de quimiocinas e micropartículas circulantes em pacientes portadores da infecção crônica pelo VHC antes e durante a terapia**. Belo Horizonte, 2015. Disponível em: <[http://www.cpqrr.fiocruz.br/texto-completo/D\\_155.pdf](http://www.cpqrr.fiocruz.br/texto-completo/D_155.pdf)> Acesso em: 02 fev. 2016.

ROMERO-GOMEZ et al. Meta-analysis: pegylated interferon a-2a achieves higher early virological responses than a-2b in chronic hepatitis C. **Aliment Pharmacol Ther**, v.37, p. 1065, 2013.

SALIM, F. B., et al. Distribution of different hepatitis C virus genotypes in patients with hepatitis C virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v.16, n.16, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2860078/>>. Acesso em: 05 mar. 2016.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de Revisão Sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. Estudos de revisão sistemática 83 **Rev. Bras. Fisioter.**, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan./fev. 2007. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbfis/v11n1/12.pdf> >. Acesso em: 10 abr. 2016.

SCARAMELLI, J. M. **Gestão de Custos na Saúde Pública**: contabilidade aplicada ao setor público. 2012. Disponível em: <<http://contabilidadeasp.blogspot.com.br/2012/02/gestao-de-custos-na-saude-publica.htm>> Acesso em: 15 jul. 2015.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **J Clin Epidemiol.** v.62, n.10, p.1013-1020, oct. 2009. Disponível em:<<http://amstar.ca/docs/Publication%20-%20AMSTAR%20is%20reliable.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2016.

SILVA, A. O. **Tratamento da Hepatite C e de suas formas evolutivas**. Grupo Esperança. Disponível em:< <http://www.grupoesperanca.org.br/medicos.html>>. Acesso em: 15 jul. 2015.

SILVA, L. C. P. et al. O faturamento hospitalar: quem cuida conhece? **Revista de Administração em Saúde**, v.15, n. 60, p. 121-126, jul./set. 2013.

SILVA, L. K. et al. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV genotypes of hemodialysis patients in Salvador, Northeastern Brazil. **Braz J Med Biol Res.** v. 39, n.5, p.595–602, 2006. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2006000500005&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2006000500005&lng=en&nrm=iso&tlng=en) >. Acesso em: 07 mar. 2016.

SILVA, V. et al. Overview de revisões sistemáticas um novo tipo de estudo. Parte II. Medicina baseada em evidências. **Diagn. Tratamento**, v.19, n.1, p. 29-41, 2014. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2014/v19n1/a3968.pdf> >. Acesso em: 15 dez. 2016.

SOVALDI (sofosbuvir). Responsável técnico Uonderclely C.M. dos Santos. Vargem Grande Paulista: Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil, 2015. Bula de remédio. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/firmvisualizarbula.asp?pnutransacao=6041472015&pidanexo=2729359](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/firmvisualizarbula.asp?pnutransacao=6041472015&pidanexo=2729359)>. Acesso em: 18 mar. 2016.

SOUZA, A. M. P. dos S. **Interferon alfa 2b humano recombinante peguilado**: estudo das propostas de obtenção da molécula e sua caracterização. Rio de Janeiro, 2010.

SOUZA, R. F. O que é um estudo clínico randomizado? Símposio: Planejamento e condução de estudos clínicos de alta evidência científica. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 42, n. 1, p. 3-8, 2009. Disponível em: <[http://revista.fmrp.usp.br/2009/vol42n1/Simp\\_O\\_que\\_e\\_um\\_estudo\\_clinico\\_randomizado.pdf](http://revista.fmrp.usp.br/2009/vol42n1/Simp_O_que_e_um_estudo_clinico_randomizado.pdf)> Acesso em: 10 fev. 2016.

STRAUSS, E. Hepatite C. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.34, n.1, p. 69-82, 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822001000100011>>. Acesso em: 23 out. 2015.

SULKOWSKI, M. S. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 3, p. 211-221, jan. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822001000100011>>. Acesso em: 23 fev. 2016.

SMELTZER, S. C. et al. Histórico e cuidados aos pacientes com distúrbios hepáticos. In: BRUNNER; SUDDARTH. **Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica**. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. v. 3, cap. 39, p.1080-1257.

VIEIRA, D. S et al. Distribution of hepatitis c virus (hcv) Genotypes in Patients with Chronic Infection from Rondônia, Brazil. **Virology Journal**, v. 8, n.165, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3082223/>>. Acesso em: 02 fev. 2016.

WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 61, p.S58 - S68, 2014. Disponível em: < [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(14\)00481-4/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(14)00481-4/pdf) >. Acesso em: 07 mar. 2016.

## ANEXO A - MODELO PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA

### Modelo para avaliação de Tecnologia

**1. Tecnologia/Apresentação:**

---



---

**2. Indicação:**

---



---

**3. Pergunta:**

---



---

**4. Pergunta PICO**

Componente	Descrição
População	
Intervenção/exposição/ fator de risco	
Comparação	
Desfecho	

**5. Estratégia de busca**

**Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas**

Fonte de informação	Data da busca	Estratégia de busca	Resultados	Selecionados
Pubmed				
COCHARANE				

LiLACS				
--------	--	--	--	--

**6. Critérios de Elegibilidade:**

---



---



---



---

**7. Avaliação da qualidade da evidência e risco de viés.**

**ARMSTAR**

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	score
										0	1	

**X et al,  
2015**

**Y etl,  
2015**

**1 = Foi fornecido um projeto “a priori”?; 2 = Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados?; 3 = Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?; 4 = O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?; 5 = Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?; 6 = As características dos estudos incluídos foram fornecidas; 7 = A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?; 8 = A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?; 9 = Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?; 10 = A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?; 11 = O conflito de interesses foi informado?**

**JADAD**

<b>O estudo foi descrito como aleatório?</b>	<b>Estudo (ano)</b>
<b>O método foi adequado?</b>	
<b>O estudo foi descrito com duplo-cego?</b>	
<b>O método foi adequado?</b>	
<b>Houve descrição das perdas e exclusões?</b>	

**8. Resultados**

<b>Estudo</b>	<b>Característica</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Resultados</b>
<b>X et al, ANO</b>			
<b>Y et al, ANO</b>			