

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

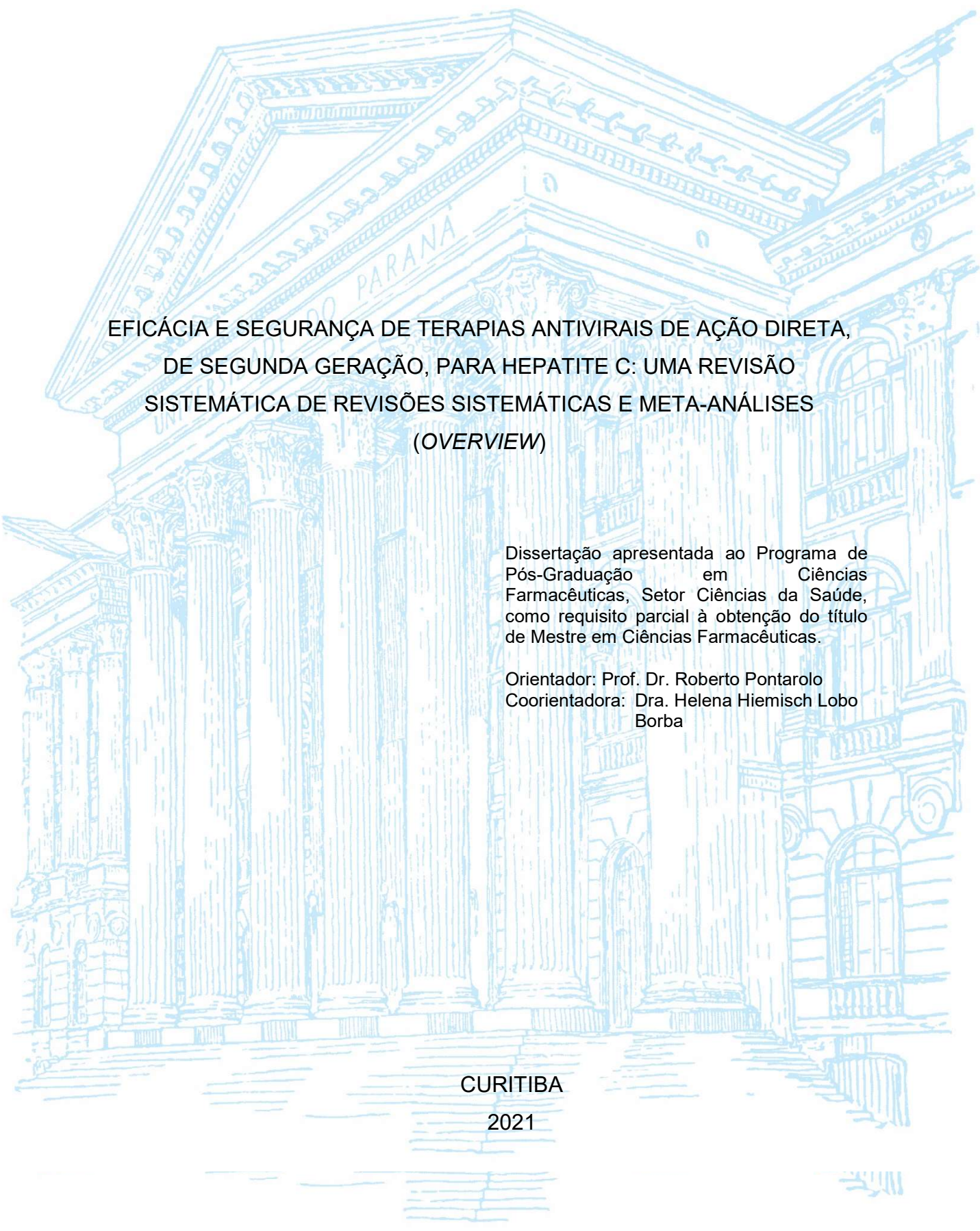
ADÉLIA DE PAULA BARBOSA DIAS

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE TERAPIAS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA,
DE SEGUNDA GERAÇÃO, PARA HEPATITE C: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES
(OVERVIEW)

CURITIBA

2021

ADÉLIA DE PAULA BARBOSA DIAS



EFICÁCIA E SEGURANÇA DE TERAPIAS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA,
DE SEGUNDA GERAÇÃO, PARA HEPATITE C: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES
(OVERVIEW)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor Ciências da Saúde, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Coorientadora: Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

CURITIBA
2021

Dias, Adélia de Paula Barbosa

Eficácia e segurança de terapias antivirais de ação direta de segunda geração para a hepatite C [recurso eletrônico]: uma revisão sistemática de revisões sistemáticas e meta-análises (overview) / Adélia de Paula Barbosa Dias – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

1. Antivirais. 2. Hepatite C. 3. Revisão sistemática. I. Pontarolo, Roberto. II. Borba, Helena Hiemisch Lobo. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ADELIA DE PAULA BARBOSA DIAS** intitulada: **EFICÁCIA E SEGURANÇA DE TERAPIAS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA, DE SEGUNDA GERAÇÃO, PARA HEPATITE C: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES (OVERVIEW)**, sob orientação do Prof. Dr. ROBERTO PONTAROLO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 27 de Maio de 2021.

Assinatura Eletrônica

10/06/2021 23:26:18.0

ROBERTO PONTAROLO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

11/06/2021 13:34:20.0

VINICIUS LINS FERREIRA

Avaliador Externo (MAPESOLUTIONS)

Assinatura Eletrônica

10/06/2021 17:16:35.0

LETÍCIA PAULA LEONART GARMATTER

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Gratidão ao Criador por tudo que tem feito por nós!

Gratidão ao orientador professor Dr. Roberto Pontarolo, por ter me conduzido nessa jornada e por ter me mostrado que além das teorias e títulos é preciso evoluir como ser humano com seu exemplo de humildade, perseverança e competência profissional.

Gratidão às doutoras e coorientadoras Helena Borba e Fernanda Tonin, por todo conhecimento compartilhado, por estarem sempre disponíveis e dispostas; pela paciência, pelas correções minuciosas, por toda ajuda e por tanto aprendizado.

Gratidão a minha mãe Maria Cilima que foi verdadeiramente a minha maior mestra na estrada da vida e que hoje está em uma esfera mais elevada. Ao meu Pai Bento, o mestre que não estudou, mas dono de uma sabedoria que nenhuma escola ensina, simplesmente incrível. Aos meus irmãos que me incentivaram e compreenderam minha ausência por diversas vezes.

Gratidão aos discentes do programa, os quais nos tornamos parceiros e amigos (Felipe Mainka, Isabela Pina e Thais Pelegrini) compartilhando risos, choros, perrengues e expectativas. Aos seres de luz (Alexandre Cobre, Gisele Balam e Alcindo Junior) que foram enviados do Senhor em momentos decisivos para que eu superasse os obstáculos e esse momento se concretizasse.

Agradeço a CAPES, pela bolsa de estudos sem a qual minha formação não seria possível. E a todos que contribuíram, mesmo que indiretamente, para minha formação.

Sintam-se todos abraçados... e recebam a minha Gratidão!

"A persistência é o caminho do êxito."

(Charles Chaplin)

RESUMO

A hepatite C é uma doença que afeta 3% dos indivíduos em todo o mundo e é responsável por cerca de 300.000 mortes ao ano. A partir de 2011, novos fármacos da classe de antivirais de ação direta (DAA) foram desenvolvidos. Diversas revisões sistemáticas e meta-análises publicadas nos últimos anos evidenciam um melhor perfil de eficácia e segurança com uso destas novas terapias em relação aos tratamentos anteriormente preconizados. O objetivo do presente estudo foi avaliar a evidência disponível sobre os efeitos dos DAA para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C e analisar sua qualidade metodológica e nível de confiabilidade. Para tanto, foi realizada uma *overview* (revisão sistemática de revisões sistemáticas com ou sem meta-análises) de estudos intervencionais avaliando o perfil dos principais DAA de segunda geração. As buscas foram conduzidas no PubMed e Scopus (atualização: 11/11/2020) e complementadas por buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos. A eficácia e a segurança dos DAA foram avaliadas por estimativas através dos resultados de resposta virológica sustentada em 12 ou 24 semanas (RVS12 e RVS24, respectivamente) e incidência de eventos adversos (EA). A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pela ferramenta AMSTAR 2. Ao todo, doze revisões sistemáticas foram incluídas. O resultado do AMSTAR 2 apontou que um estudo (8,3%) teve qualidade “Alta”, sete (58,3%) “Moderada”, dois (16,7%) “Baixa” e outros dois (16,7%) “Muito Baixa”. As terapias sofosbuvir/ledipasvir em paciente cirróticos e não cirróticos; grazoprevir/elbasvir em pacientes coinfectados cirróticos; e sofosbuvir/velpatasvir em pacientes cirróticos e com tratamento prévio alcançaram taxas de RVS12 próximas a 99%. A adição da ribavirina não acrescentou benefícios significativos aos desfechos clínicos e elevou as taxas de EA. Os resultados aqui reunidos podem auxiliar em tomadas de decisão mais assertivas em relação aos DAA e na atualização de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para hepatite C.

Palavras-chave: antivirais de ação direta; hepatite C; revisão sistemática.

ABSTRACT

Hepatitis C affects 3% of individuals worldwide and is responsible for around 300,000 of deaths every year. Since 2011, new drugs from the class of direct acting antivirals (DAA) have been developed. In the past years, several systematic reviews and meta-analyses showed better efficacy and safety profiles with the use of these new therapies when compared to previous recommended treatments. The aim of the present study was to evaluate the available data on the effects of DAA for the treatment of chronic hepatitis C and to evaluate its methodological quality and level of evidence. An overview (systematic review of systematic reviews with or without meta-analyses) of interventional studies assessing the profile of the main second-generation DAA was performed. The searches were conducted in PubMed and Scopus (updated: 11/11/2020) and complemented by manual searches in the reference lists of the included studies and gray literature. The efficacy and safety of the DAA were assessed by estimates of the results of sustained virological response at 12 or 24 weeks (RVS12 and RVS24, respectively) and incidence of adverse events (AE). The methodological quality of the studies and the level of evidence were evaluated by means of AMSTAR 2. Overall, 12 systematic reviews were included. The result of AMSTAR 2 showed that one study (8.3%) was rated with "High" quality, seven (58.3%) were "Moderate", two (16.7%) were "Low" and two others (16.7%) "Very low". Sofosbuvir/ledipasvir therapies in cirrhotic and non-cirrhotic patients; grazoprevir/elbasvir in co-infected cirrhotic patients; and sofosbuvir/velpatasvir in cirrhotic and previously treated patients reached SVR12 rates of around 99%. The addition of ribavirin did not add significant benefits to clinical outcomes but enhanced the rates of AE. The results gathered here can assist in more assertive decision-making regarding the use of DAA and in updating clinical protocols and therapeutic guidelines for hepatitis C.

Keywords: direct acting antivirals; hepatitis C; systematic review.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - MORFOLOGIA E ESTRUTURA	19
FIGURA 2 - REPRESENTAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO DO HCV	21
FIGURA 3 – GENÓTIPOS POR REGIÃO	23
FIGURA 4 - EVOLUÇÃO HISTÓRICA DOS MEDICAMENTOS PARA HCV	28
FIGURA 5 - NÍVEIS HIERÁRQUICOS DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	32
FIGURA 6 – ETAPAS PRINCIPAIS DA <i>OVERVIEW</i>	37
FIGURA 7 – FLUXOGRAMA SELEÇÃO DOS ARTIGOS	41

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – ETAPAS DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	34
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – ESQUEMAS DOS DAA	29
TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	42
TABELA 3 – RESULTADO EFICÁCIA.....	44
TABELA 4 – RESULTADO SEGURANÇA.....	45
TABELA 5 – RESULTADO DA AVALIAÇÃO AMSTAR2	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD	– Associação Americana para estudo de doenças do fígado
AMSTAR	– <i>A MeaSurement Tool to Asses Reviews</i>
ASU	– Asunaprevir
BOC	– Boceprevir
CDA	– Centro de análise de doenças
DAA	– Antivirais de Ação Direta
DCV	– Daclatasvir
DSV	– Dasabuvir
EA	– Eventos Adversos
EASL	– Associação Européia para estudo do fígado
EBR	– Elbasvir
ECR	– Ensaio clínico randomizado
FDA	– <i>Food and Drug Administration</i>
ELISA	– <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
G	– Glecaprevir
GZR	– Grazoprevir
HCV	– Vírus da Hepatite C
HIV	– Vírus da imunodeficiência humana
IFN	– Interferon
LDV	– Ledipasvir
MBE	– Medicina Baseada em Evidências
MS	– Ministério da Saúde
NNPIs	– Inibidores não-nucleosídeo
NPIs	– Inibidores da Polimerase Nucleosídica
NS4A	– Proteína não estrutural 4A
NS5A	– Proteína não estrutural 5A
NS5B	– Proteína não estrutural 5B
OMS	– Organização Mundial de Saúde
OPAS	– Organização Pan-Americana da Saúde
P	– Pibrentasvir
PEG-IFN	– Interferon Peguilado

PICOS	– População, Intervenção, Comparador, Desfechos e Desenho do estudo
PRISMA	– <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>
PTV	– Paritaprevir
RBV	– Ribavirina
RNA	– Ácido Ribonucleico
RS	– Revisão Sistemática
RVS	– Resposta Viroológica Sustentada
RVS 12	– Resposta Viroológica Sustentada 12 semanas
SMV	– Simeprevir
SOF	– Sofosbuvir
TVR	– Telaprevir
VEL	– Velpatasvir
VOX	– Voxilaprevir

Sumário

1	INTRODUÇÃO	15
1.2	OBJETIVOS	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	Hepatite C	19
2.2	Epidemiologia.....	22
2.3	Transmissão e fatores de risco	24
2.4	Aspecto clínico e evolução da doença	25
2.5	Diagnóstico laboratoriall	27
2.6	Tratamento	26
2.7	Prevenção	30
3	MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA	30
3.1	Revisão sistemática e meta-análise	33
3.2	Revisão sistemática de revisões sistemáticas e meta-análise	3636
4	MÉTODOS	37
4.1	Crterios de elegibilidade	38
4.2	Fontes de informação.....	39
4.3	Síntese dos resultados	39
4.4	Avaliação da qualidade metodológica	40
5	RESULTADOS	41
5.1	Resultados de eficácia	43
5.2	Resultados de segurança.....	45
5.3	Avaliação da qualidade metodológica	46
6	DISCUSSÃO	48
7	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53
	APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	60
	APÊNDICE 2 - ESTUDOS EXCLUÍDOS	62
	ANEXO 1 - AMSTAR 2.....	66

1 INTRODUÇÃO

As hepatites virais são consideradas um grave problema de saúde pública e atingem, mundialmente, milhões de pessoas. São doenças causadas por diferentes agentes etiológicos, com características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais distintas, porém afetando de forma semelhante o tecido hepático (WHO, 2020). O vírus da hepatite C (HCV) foi descoberto em 1989, devido à suspeita de algumas pessoas estarem contaminadas com um agente infeccioso de origem parenteral diferente da hepatite A e B que ocasionava hepatite crônica (CHOO et al., 1989). Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 71 milhões de pessoas globalmente têm infecção crônica pelo vírus da hepatite C (WHO, 2020). O HCV é responsável por 15 a 40% dos quadros de cirrose e hepatocarcinoma, sendo considerado também o principal fator para indicação de transplante de fígado e morbidades extra-hepáticas como a crioglobulinemia, glomerulonefrite, doenças autoimunes e desordens linfoproliferativas (AGNELLO; CHUNG; KAPLAN, 1992; CHOLANKERIL et al., 2017).

Antes de 2011, o tratamento farmacológico da hepatite C era fundamentado no uso de interferon-alfa peguilado injetável (PEG-IFNa) com ribavirina (RBV) oral para todos os genótipos (GT) da doença (OLIVEIRA, 2015). Contudo, o interferon (IFN) apresenta uma série de desvantagens, incluindo contraindicações e altas taxas de eventos adversos, não sendo mais recomendado nos regimes de combinação (BERENGUER et al., 2008; SULKOWSKI et al., 2011). Com isso, nos últimos anos, intensificaram-se as pesquisas direcionadas aos tratamentos da hepatite C, o que permitiu uma maior compreensão do genoma e das proteínas do HCV, gerando grande avanço nas terapias. A terapia a base de PEG-IFNa foi substituída por agentes antivirais de ação direta (DAA) (WEBSTER; KLENERMAN; DUSHEIKO, 2015). Esses novos medicamentos demonstraram uma probabilidade da resposta virológica sustentada (RVS) que pode ser 95% em menor tempo de tratamento, além de melhora na tolerância do tratamento e menores taxas de efeitos adversos (VERMEHREN et al., 2018).

Em 2011, a *Food and Drug Administration (FDA)* e a *European Medicines Agency (EMA)* anunciaram o início da nova era de

terapia DAA com a aprovação dos inibidores de protease Boceprevir (BOC) e Telaprevir (TVR). Porém, os DAA de primeira geração não apresentaram taxas satisfatórias de RVS em monoterapia (AGHEMO; COLOMBO, 2011; MCCAULEY; RUDD, 2016) tendo sido associados a PEG- IFN e RBV para elevar as taxas de respostas. Diversos eventos indesejáveis como *rash*, anemia, hiperuricemia e aumento da concentração de ferro no sangue foram reportados, o que causou grande dificuldade na adesão ao tratamento por parte dos pacientes (KWO et al., 2010; PAUL; MADAN; BARTENSCHLAGER, 2014).

Diante do cenário indesejável, pesquisadores realizaram novas investigações sobre a replicação do HCV em cultura de células e novas ações específicas contra a multiplicação do vírus foram desenvolvidas (TE; RANDALL; JENSEN, 2007; SPENGLER, 2018). Assim, outras classes de DAA com estruturas químicas e sítios de ação diferentes foram aprovadas no mercado mundial, tais como os inibidores de protease NS3/4, inibidores da proteína NS5A, inibidores não nucleosídeo NS5B (NNPIs) (SMITH et al., 2014; GOTTE; FELD, 2016; HULL; YOSHIDA; MONTANER, 2016).

Os DAA são considerados inovadores para o tratamento da hepatite C, sendo seu principal objetivo como tratamento a erradicação da infecção. Esta pode ser confirmada através da RVS ou cura virológica, que é definida pelo RNA do HCV indetectável (RNA-HCV <15 UI/ml) no soro, depois de 12 ou 24 semanas após a conclusão da terapia viral (PEARLMAN, 2020). Além disso, o uso de DAA tem sido associado a redução de morbidades do HCV.

Diante deste cenário, um grande volume de publicações sobre os efeitos dos DAA no tratamento da hepatite C surgiu nos últimos anos, destacando, assim, o papel de ferramentas padronizadas e válidas para síntese de evidências e que auxiliem os clínicos e gestores nas suas tomadas de decisão.

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) é uma ciência que visa reduzir as incertezas para a tomada de decisão e faz um elo entre a pesquisa científica de qualidade e a prática clínica. Dentro deste conceito está inserido estudo do tipo revisão sistemática (RS) e meta-análise (MA), que visam reduzir os vieses dos estudos primários. A RS caracteriza o delineamento do estudo conduzido com abordagem sistemática e descrição objetiva da evidência sumarizada, já a MA é o termo utilizado para descrever a realização de análise

estatística da combinação dos resultados de dois ou mais estudos (KEEVER et al.,2020). Para além destes estudos, tem-se as revisões sistemáticas de revisões sistemáticas (*overview*), que tem como objetivo sintetizar as evidências disponíveis em áreas de pesquisas em que os estudos secundários já são comuns (ATALLAH, 2004).

Logo, o objetivo deste estudo foi avaliar através de *overview* as evidências disponíveis sobre o uso de DAA em pacientes com hepatite C, graduá-las de acordo com qualidade metodológica conforme a ferramenta AMSTAR2 (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Analisar criticamente a evidência secundária da eficácia e segurança dos antivirais de ação direta no tratamento da hepatite C crônica.

1.2.2 Objetivos Específicos

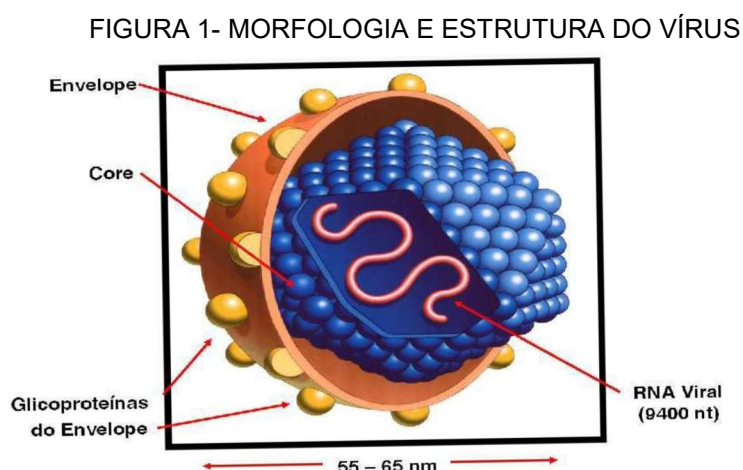
- Reunir estudos do tipo revisão sistemática (com ou sem meta-análise) avaliando o uso dos DAA em pacientes adultos com hepatite C crônica;
- Avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise);
- Graduar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise)
- Discutir o impacto das evidências encontradas para a prática clínica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HEPATITE C

O HCV foi descoberto em 1989 por Choo e colaboradores nos Estados Unidos e ficou conhecido como o agente etiológico da hepatite C crônica (CHOO et al., 1989). A suspeita da existência de um tipo viral diferente surgiu na década de 1970, quando apareceram diversos relatos de indivíduos infectados com um agente infeccioso diferente dos vírus da hepatite A e B, que ocasionava hepatite crônica. Até a descoberta do HCV, o diagnóstico da hepatite C era tido como hepatite não-A-não-B de origem parenteral (ALTER et al., 1975; KUO et al., 1989). Sete genótipos (GT) do vírus da hepatite C já foram identificados, com mais de 50 subtipos descritos, sendo os mais comuns gt 1 e 3 (SIMMONDS et al., 2005; SCHREIBER et al., 2016).

O HCV é o primeiro membro do gênero *Hepacivirus*, família *Flaviridae*, é um vírus envelopado no qual o genoma é protegido pelo nucleosídeo interno conforme a FIGURA 1. A partícula viral contém, aproximadamente, 65nm, envelope lipoprotéico com duas glicoproteínas de envelope (E1 e E2), e um capsídeo proteico composto pela proteína de capsídeo (Core), que abrange o genoma viral (KNIPE; HOWLEY, 2020).



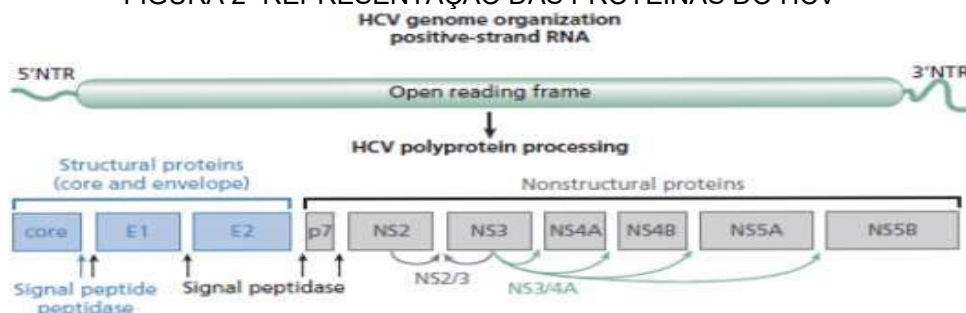
FONTE: PCDT (2019).

O genoma do HCV é constituído por um filamento de RNA de polaridade positiva, que possui, aproximadamente, 9,6 kilobases de comprimento do qual

cerca de 96% é traduzida (FIGURA 2). A região 5' não codificadora tem uma média de 341 a 344 bases de tamanho, sendo região bem conservada, com similaridade de 98 a 99% entre os vírus do mesmo tipo e de 92 a 98% entre os vírus do mesmo grupo. Nesta seção do genoma há ainda um sítio interno de ligação ao ribossomo, essencial para a tradução *cap*- independente do RNA viral (TANAKA et al., 1995; ROSENBERG, 2001). A região 3' não codificadora é pequena, contendo uma média de 25 a 30 nucleotídeos seguida por uma sequência variável de resíduos de uracila e por sequência conservada de 98 nucleotídeos, sendo essencial para a replicação viral (TANAKA et al., 1995).

O RNA é responsável pela codificação de algumas proteínas estruturais e não estruturais consideradas importantes para o funcionamento do vírus e pode ser verificado através da FIGURA 2: três estruturais [proteína do capsídeo e as glicoproteínas de envelope (E1 e E2)] e sete não estruturais: p7 (canal iônico); NS2 (proteína transmembrana com atividade de autoprotease); NS3 (contém atividade protease e helicase, é complexada a proteína NS4A), NS4A (cofator de NS3); NS4B (proteína de membrana); NS5A (fosfoproteína moduladora); e NS5B (RNA polimerase que catalisa amplificação do genoma do vírus). As proteínas não estruturais são expressas nas células infectadas, mas não são incorporadas na partícula viral. Estas coordenam os aspectos intracelulares da replicação do HCV, a síntese de RNA, a modulação dos mecanismos de defesa do hospedeiro e a montagem da partícula viral. A porção N-terminal da NS3 codifica a serino protease, que é responsável pelo processamento da poliproteína do vírus da hepatite C. A replicação do RNA viral é catalisada pela NS5B (RNA polimerase dependente de RNA) (KIM; CHANG, 2013).

FIGURA 2- REPRESENTAÇÃO DAS PROTEÍNAS DO HCV



FONTE: Rice (2011).

Após o reconhecimento das proteínas de replicação do vírus HCV, estes passaram a ser alvos terapêuticos de intensos estudos o que resultou no desenvolvimento dos DAA, com destaque para três classes farmacêuticas: PIs (NS3/4A); Inibidores do complexo de replicação NS5A e inibidores da polimerase NS5B; e inibidores de nucleosídeo (NIs) ou inibidores não nucleosídeo (NNIs) (HOFFMANN et al., 2011; SCHEEL; RICE, 2011).

Acredita-se que a membrana do HCV teve sua origem a partir da membrana do retículo endoplasmático do hospedeiro, e a proteína E1 atua como proteína de fusão do envelope com a membrana do hospedeiro durante o processo de infecção. De forma semelhante, a glicoproteína E2 é responsável pela ligação a receptores celulares do hospedeiro (LI et al., 2014).

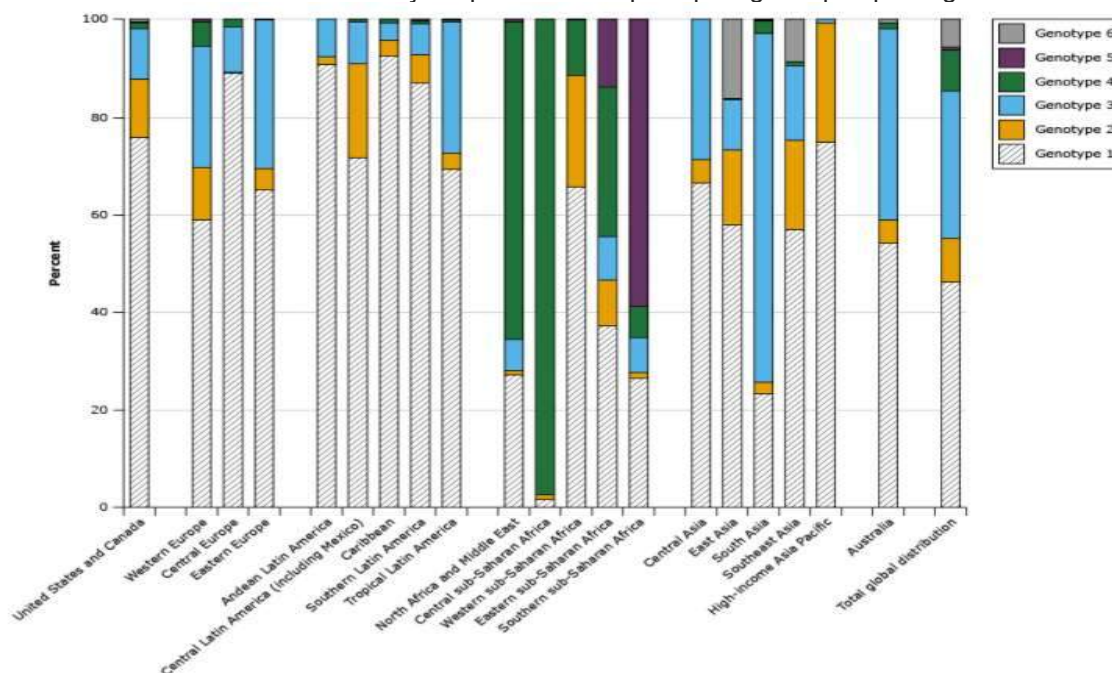
A replicação do HCV ocorre dentro da célula por intermédio da ligação das proteínas não estruturais à membrana do retículo endoplasmático. Através desse mecanismo forma-se um complexo de replicação responsável por toda alteração na conformação das membranas do retículo endoplasmático das células infectadas, melhora-se o processo de produção de novas partículas virais e, ainda, cria-se uma proteção contra degradação intracelular. A RNA-polimerase-RNA-dependente do HCV mostra ser suficiente para iniciação da transcrição do RNA viral, indiferente da formação do complexo de replicação. Porém, a associação da RNA polimerase viral às membranas é fundamental para a replicação do ácido nucléico do vírus. Para finalizar, a liberação das partículas virais recém-formadas acontece por exocitose, ficando os vírions dentro das vesículas produzidas pelo retículo endoplasmático (ROSENBERG, 2001; LI et al., 2014).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A hepatite C é uma doença potencialmente grave que pode ser transmitida pelo sangue através de materiais contaminados durante o uso de drogas ilícitas, práticas de injeção, transfusão de sangue e outras situações em que haja contato com sangue contaminado com o vírus. Mundialmente, estima-se que 71 milhões de pessoas apresentam infecção crônica pelo HCV; entre esses vários poderão desenvolver complicações como cirrose hepática ou câncer de fígado. A cada ano aproximadamente 399 mil pessoas morrem devido a essas complicações (WHO, 2020).

Dentre as regiões mais afetadas pode-se citar a Região do Mediterrâneo Oriental da OMS, seguida da Região Européia da OMS, com uma prevalência estimada em 2015 de 2,3% e 1,5%, respectivamente. A prevalência da infecção pelo HCV em outras regiões da OMS varia de 0,5% a 1,0% a depender do país. A infecção pelo HCV pode se concentrar em determinadas populações como exemplo, os usuários de drogas injetáveis, os quais 23% das novas infecções por HCV e 33% da mortalidade por HCV são atribuíveis a este agrupo (WHO, 2020). O gt 1 é mais comum (60 a 75%) nos Estados Unidos, América Latina e Europa; enquanto os gt 2 e 3 são menos comuns nessas áreas, e os gt 4, 5 e 6 são raros. O gt 3 é mais comum na Índia, Extremo Oriente e Austrália. O gt 4 é mais comum na África e no Oriente Médio. O gt 5 é mais comum na África do Sul e o gt 6 é mais comum em Hong Kong e Vietnã (FIGURA 3) (MESSINA, 2015).

FIGURA 3: Infecções por HCV dos principais genótipos por região



FONTE: Messina (2015).

No Brasil de 1999 a 2019, foram notificados 384.284 casos de hepatite C, a detecção do vírus era realizada por pelo o menos um marcador reagente anti-HCV ou HCV-RNA. Quando se utilizava dois marcadores as notificações consistiram em 186.019 casos. As duas formas de notificação devem ser consideradas, mas em 2015 os casos que eram previamente notificados com dois marcadores reagentes, passaram a ser notificados com apenas um marcador reagente. Diante disso, observou-se uma elevação na taxa de detecção em todas as regiões brasileiras a partir de 2015 (MINISTÉRIO SAÚDE, 2020).

Em 2019 com base na utilização dos dois marcadores reagentes para notificação dos casos (186.019), a distribuição geográfica demonstrou maior proporção no Sudeste (57,7%), seguida do Sul (26,7%), Nordeste (8,6%), Centro-Oeste (3,7%) e no Norte (3,3%). Quando foi utilizado um ou outro marcador reagente (384.284), a maior proporção também foi no Sudeste (51,3%), seguida do Sul (31,5%), Nordeste (8,3%), Norte (4,7%) e Centro-Oeste (4,2%). Observou-se ainda que, em 253.307 casos confirmados de hepatite C desde 1999, 145.718 (57,6%) foram detectados em indivíduos do sexo masculino, enquanto 107.491 (42,4%) eram do sexo feminino. A faixa

etária acima de 60 anos (21,6%), em ambos os sexos, chegando a uma taxa de 26,3% no sexo feminino (MINISTÉRIO SAÚDE, 2020).

Em 2019, a maior proporção de infecção foi por via sexual (9,2%), seguida do uso de drogas (7,1%), e via transfusional (5,1%). Nos anos anteriores a maior proporção foi pelo uso de drogas (12,1%), seguido da transfusão sanguínea (10,3%) e relação sexual (8,9%). Os óbitos por infecção do vírus da hepatite C são a maior causa de morte entre as hepatites virais. De 2000 a 2018, foram identificados 57.023 óbitos associados à hepatite C, dos quais, 53,3% (30.397) apresentaram essa etiologia como causa básica. Quando verificada a distribuição proporcional do total de óbitos por hepatite C como causa básica entre as regiões brasileiras, constatou-se que o maior registro foi Sudeste (56,2%), Sul (23,7%), Nordeste (10,8%), Norte (4,9%) e Centro-Oeste (4,4%) (MINISTÉRIO SAÚDE, 2020).

2.3 Transmissão e fatores de risco

O principal fator de transmissão do HCV é o sangue contaminado, e pode ocorrer através do uso de drogas injetáveis por compartilhamento de seringa e agulha e seringa contaminadas, outras formas também consideradas é o contato sexual, a via perinatal, transfusão de sangue e quaisquer outros instrumentos contaminados (WHO, 2020).

Os grupos que são considerados com maior risco para contrair o HCV são os usuários de drogas, privados de liberdade, profissionais do sexo, pessoas com infecção do vírus da imunodeficiência humana, pessoas com tatuagem, piercings, destinatários de hemoderivados e pessoas em situação de rua. Outras formas menos comuns podem ser através da via parenteral, através de procedimento médico, odontológicos, acupuntura e compartilhamento de objetos domiciliares (PCDT, 2019; WHO, 2020).

2.4 Aspecto clínico e evolução da doença

O período de incubação da hepatite C pode ocorrer de 2 semanas a 6 meses. A infecção aguda ocorre nos primeiros seis meses após o contato com o agente infeccioso (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

Após o início da infecção, aproximadamente 80% das pessoas não apresentam nenhum dos sintomas. A fase aguda se refere aos primeiros seis meses de infecção após a exposição presumida ao HCV. Os sintomas agudos são inespecíficos e podem apresentar febre, fadiga, falta de apetite, náuseas, dor abdominal, urina escura, fezes acinzentadas, dor nas articulações e icterícia (EVON et al., 2018, WHO, 2020).

A infecção crônica pode demorar até décadas para se manifestar clinicamente e o portador crônico do vírus tem maior probabilidade de desenvolver insuficiência hepática, cirrose, câncer de fígado e outras doenças. Em alguns casos começa a ter sintomas quando a doença já está com complicações graves (MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012; MESSINA et al., 2015).

2.5 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico pode ocorrer através de testes sorológicos para detecção de anticorpos específicos através de técnicas de imunoensaios anti-HCV (anticorpos contra o vírus HCV) que pode indicar o contato prévio com o vírus, porém não define se a infecção é aguda, crônica ou se já foi curada. Outro teste utilizado é o exame de carga viral por técnica de biologia molecular que permite detectar o genoma do vírus da hepatite C (HCV-RNA), no qual é possível definir o estadiamento da infecção, monitorar a resposta ao tratamento e confirmar resultados sorológicos indeterminados. Alguns estudos apontam que uma média de 30% dos infectados pelo HCV eliminam o vírus de forma espontânea, devido a uma forte resposta imunológica sem necessidade de tratamento. Porém, mesmo que não estejam mais infectados, o teste anti-HCV continuará positivo (SHARMA; FELD, 2014; PCDT, 2019; WHO, 2020)

A identificação do RNA ocorre no soro ou plasma antes da presença do anti-HCV, e esses anticorpos podem demorar de 30 a 60 dias para serem

identificados após a exposição ao vírus. Os níveis séricos do HCV-RNA aumentam de forma rápida nas primeiras semanas, e atingem valores máximos de 10⁵ a 10⁷ UI/ml, o que poderá coincidir com o início dos sintomas (PDCT, 2019).

A infecção assintomática pode evoluir de forma lenta e silenciosa para doença hepática crônica, sendo a mais frequente a fibrose e cirrose com risco aumentado de carcinoma hepatocelular. A investigação do vírus poderá ocorrer através do marcador anti-HCV no ambiente laboratorial pelo teste sorológico do tipo Elisa (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) ou ambulatorial pelo teste rápido por imunocromatografia de fluxo (HOOFNAGLE, 1997; PCDT, 2019).

A infecção crônica se desenvolve em 80% dos infectados que não demonstram nenhum sinal da doença e pode ser acompanhada pelo exame das enzimas hepáticas em 25% das pessoas com esse tipo de infecção. Outras pessoas desenvolvem a infecção crônica que resulta na fibrose (15-30%), cirrose hepática (20-30%) ou ainda carcinoma hepatocelular (2%) no decorrer de 10 a 20 anos. A destruição dos hepatócitos infectados é uma grande consequência da indução da morte celular programada conhecida também como apoptose (PCDT, 2019).

O anti-HCV indica um contato prévio com o vírus, porém não permite diferenciar uma infecção resolvida de uma infecção ativa. No entanto, o resultado de anti-HCV reagente precisa ser complementado com outros testes de detecção direta do vírus (testes de ácido nucléicos ou testes moleculares) para confirmar o RNA-HCV circulante no paciente e a infecção ativa. Após a confirmação do diagnóstico, é feita a avaliação para verificar a lesão hepática, que pode variar desde as alterações histológicas mínimas a fibrose extensa e cirrose com ou sem carcinoma hepatocelular (POHC, 2017; WHO, 2020).

Através dos exames complementares é possível verificar a definição e o estadiamento da doença hepática que podem ocorrer através da biópsia e elastografia hepática, juntamente com os exames laboratoriais da função hepática, contagem de plaquetas, até a idade dos pacientes para verificar o estágio de fibrose e da atividade inflamatória. A correspondência da classificação anatomopatológica é realizada através da escala METAVIR que varia de zero (F0) a quatro (F4) para fibrose ou cirrose, e para atividade necroinflamatória de zero (A0) a três (A3). Quanto maior o algoritmo, maior a

gravidade da fibrose e maior ação inflamatória (AASLD, 2018). Portanto a detecção da gravidade da doença hepática antes de se iniciar a terapia é necessária para melhor escolha do tratamento. Após o tratamento, os pacientes com fibrose avançada e cirrose precisam continuar o monitoramento da doença a cada seis meses (RIBEIRO, 2017). Se o RNA do HCV não for mais detectado nos exames, sugere-se uma infecção passada, eliminada ou ainda um teste de anticorpo falso-positivo (WHO, 2020).

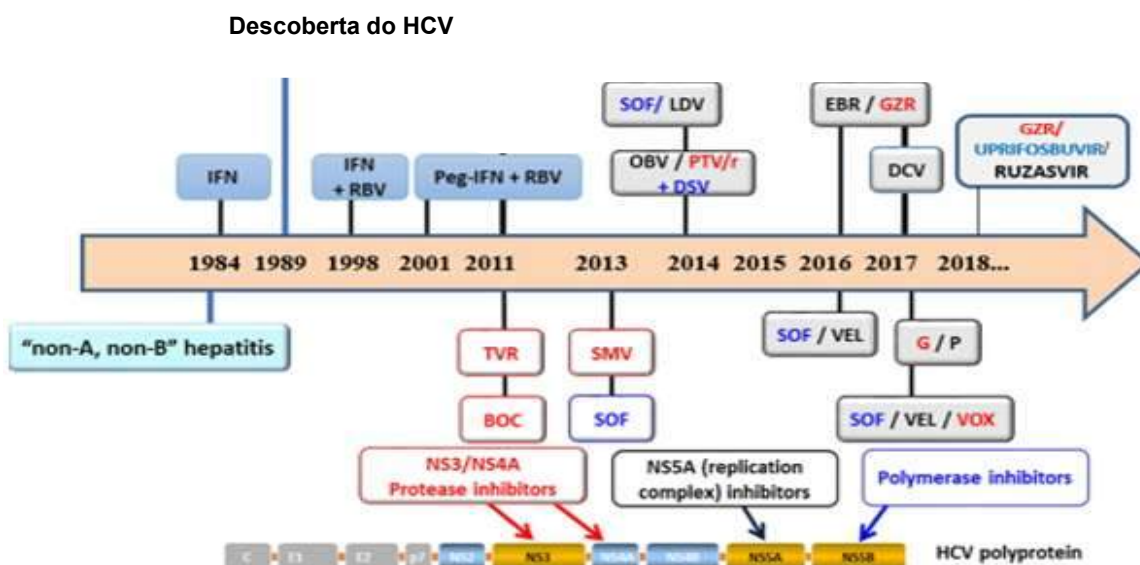
Os testes rápidos são exames utilizados na triagem inicial da pesquisa para hepatite C, são imunoenaios de fácil execução que detectam qualitativamente o anticorpo anti-HCV, por uma técnica de imunocromoterapia, usando antígenos recombinantes e sintéticos com uma quantidade mínima de amostra de soro ou sangue. A confirmação ocorre quando o resultado aparece reagente. Vale ressaltar que após a confirmação do teste rápido reagente e em casos de dúvidas deve ser feito os testes laboratoriais para confirmação de diagnóstico (PCDT, 2019).

2.6 Tratamento

O principal objetivo do tratamento é eliminar o vírus. Até 2011, o tratamento da hepatite C foi baseado na terapia de PEG-IFN combinado com a RBV, que foi associado a taxas de respostas subótimas com alto índice de contraindicação, tempo de tratamento longo (12 a 72 semanas), baixas taxas de RVS e efeitos adversos em praticamente todos os sistemas e órgãos (SULKOWSKI et al., 2011). Com a aprovação do boceprevir e telaprevir, DAA de primeira de geração, iniciou-se uma nova era no tratamento do HCV, as taxas de cura de HCV melhoraram significativamente, porém a toxicidade ainda foi alta (VICTRELIS, 2016).

Após a liberação dos DAA de primeira geração, diversos outros DAA de segunda geração foram licenciados, e demonstraram maior aumento nas taxas de RVS para os diversos tipos de gt de HCV, além da redução nos eventos adversos e menor tempo de tratamento (YOSHIDA et al., 2015; LI; DE CLERCQ, 2017). A linha do tempo do desenvolvimento dos DAA é apresentada abaixo, não foi encontrado outros fármacos depois de 2018 (FIGURA 4).

FIGURA 4- EVOLUÇÃO HISTÓRICA DOS MEDICAMENTOS PARA HEPATITE C



FONTE: Adaptado (WYLES et al., 2017; POL; LAGAYE, 2019)

Legenda: IFN: Interferon; RBV: Ribavirina; Inibidores Protease (TVR:Telaprevir; BOC:Boceprevir; SMV:Simprevir; PTV/r, Paritaprevir com Ritonavir; GZR,Grazoprevir; G:Glecaprevir; VOX:Voxilaprevir); Inibidores da Polimerase NS5B (SOF:Sofosbuvir; DSV:Dasabuvir) e Inibidores do Complexo de Replicação NS5A "em branco" (LDV:Ledipasvir; DCV:Daclatasvir; VEL:Velpatasvir; P:Pibentrasvir).

Os DAA são moléculas que foram desenvolvidas para agir em cada etapa específica do ciclo de vida do vírus, tendo como alvo as proteínas não estruturais. As classes dos DAA são definidas pelo mecanismo de ação e objetivo terapêutico: inibidores das proteínas (PIs) não estruturais 3/4A (NS3/4A), inibidores de polimerase nucleosídica NS5B (NPIs), inibidores não-nucleosídeo NS5B (NNPIs) e inibidores do complexo de replicação NS5A (LI; DE CLERCQ, 2017). Na fase aguda da infecção o tratamento tem por finalidade diminuir o risco de desenvolvimento da hepatite crônica, mas pode acontecer também da resposta imune do paciente eliminar a infecção e não ser necessário o uso de medicamentos. A identificação precoce da infecção aguda, sintomática ou não, tem sido mensurada como uma importante medida de controle da HCV (PCDT, 2019; WHO, 2020).

No entanto, quando ocorre a fase crônica da infecção para início do tratamento com DAA deve-se levar em consideração o tipo do genótipo, extensão da fibrose ou cirrose, tratamento anterior, comorbidades e potenciais efeitos adversos. O propósito maior do tratamento da infecção pelo HCV é reduzir a mortalidade por todas as causas e as complicações associadas ao fígado, através da RVS, que pode ser definida como ausência do vírus no

sangue após a finalização do tratamento. Os doentes que atingem a RVS são considerados curados, pois estudos mostram que 99% dos pacientes permanecem livres do vírus durante o acompanhamento em longo prazo (SWAIN et al., 2010).

Os DAA são associados em esquemas terapêuticos combinados com duas ou mais classes terapêuticas, o que é essencial para aumentar a eficácia e minimizar a resistência viral. Atualmente, a OMS tem recomendado os pan-genotípicos, ou seja, esquemas de tratamentos com capacidade de ação sobre todos genótipos da HCV. Vale ressaltar que, os DAA são administrados via oral, e a terapia tem duração de 8 a 24 semanas (TABELA 1) (AASLD, 2018; PCDT, 2019).

TABELA 1 – ESQUEMAS DAS TERAPIAS DOS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA

HEPATITE C	TERAPIA	DURAÇÃO (SEMANAS)
Genótipo 1	Sofosbuvir/Daclatasvir (SOF/DCV)	12
	Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR)	8 ou 12
	Glecaprevir/Pibrentasvir (GLP/P) pan-genótipo	8 ou 12
	Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV)	8 ou 12
	Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL)	12 ou 24
	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/LDV/VOX)	12
Genótipo 2	SOF/DCV	12
	GLP/P	8 ou 12
	SOF/VEL	12 ou 24
	SOF/LDV/VOX	12
Genótipo 3	SOF/DCV	12
	GLP/P	8 ou 12
	SOF/EBR/GZR	12 ou 24
	SOF/VEL	12
Genótipo 4	SOF/DCV	12
	EBR/GZR	12
	GLP/P	8 ou 12
	SOF/LDV	12 ou 24
	SOF/VEL	12 ou 24
	SOF/LDV/VOX	12
Genótipos 5 e 6	GLP/P	8 ou 12
	SOF/LDV	12
	SOF/LDV/VOX	12 ou 24

FONTE: AASLD (2018) adaptado.

A cura da hepatite C está diretamente relacionada à diminuição da morbidade e mortalidade relacionada ao fígado (LIMKETKAI et al., 2012). A erradicação da doença está associada a diversos benefícios clínicos, incluindo melhor qualidade de vida, regressão dos danos hepáticos, diminuição da mortalidade (THOMSON; SMITH; KLENERMAN, 2011).

2.7 Prevenção

Ainda não existe vacina contra o HCV, por isso a OMS recomenda que a prevenção deve ser primária e secundária (WHO, 2019).

Primária: depende da redução de risco de exposição ao vírus nos ambientes de saúde e nas populações de maior risco (usuários de drogas injetáveis, homossexuais, infectados com HIV ou que estão fazendo profilaxia pré-exposição).

Secundária: quando a pessoa já está infectada com o vírus recomenda-se educação e aconselhamento sobre opções de cuidados e tratamento; imunização com as vacinas contra hepatite A e B para prevenir a coinfeção e proteger o fígado; terapia antiviral; e monitoramento regular para o diagnóstico precoce da doença hepática crônica.

3 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA

Nos últimos anos houve uma explosão de informações derivadas de pesquisas científicas na área da saúde em quantidades praticamente incontroláveis, e ao mesmo tempo, profissionais da saúde enfrentaram o desafio de associar esse crescente conhecimento e reconhecimento das evidências confiáveis para decisão de tratamentos. Neste contexto surge a Medicina Baseada em Evidências (MBE) que fornece uma ponte entre ciência e prática clínica, para resolver questões clínicas e oferecer um direcionamento na tomada de decisão (CORDEIRO et al., 2007).

A MBE atualmente conhecida também como “Prática Baseada em Evidências” foi desenvolvida na década de 1990 pelo médico norte-americano David L. Sackett, e pode ser definida pelo uso consciente, explícito e judicioso das melhores evidências na tomada de decisão relativas à prática com pacientes individuais (SACKETT et al., 1996). Essa prática é fundamentada sobretudo nas pesquisas e possui embasamento nas ferramentas da epidemiologia clínica, estatística, informática e metodologia científica para agrupar resultados e comprovações científicas existentes e disponíveis na

literatura mundial. Sendo assim, o uso racional da informação científica é promovido, através da união da experiência clínica e a capacidade de analisar dados científicos publicados, com o propósito de melhorar a qualidade da assistência médica (GARATTINI et al., 2016).

Na prática clínica existem quatro etapas básicas: prevenção, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Em cada uma destas etapas exige-se o conhecimento no acesso à informação, na avaliação criteriosa da literatura, nos desenhos da pesquisa clínica, nos métodos estatísticos e no planejamento da pesquisa clínica. Essas fases são importantes e imprescindíveis para que as vantagens e desvantagens sejam esclarecidas e o profissional de saúde se baseie para uma melhor conduta terapêutica na tomada de decisão clínica consciente. Todo esse processo tem a finalidade de minimizar riscos, custos, aperfeiçoar benefícios e contribuir para melhoria da qualidade da assistência oferecida com um tratamento mais correto e ético (CORDEIRO et al., 2007).

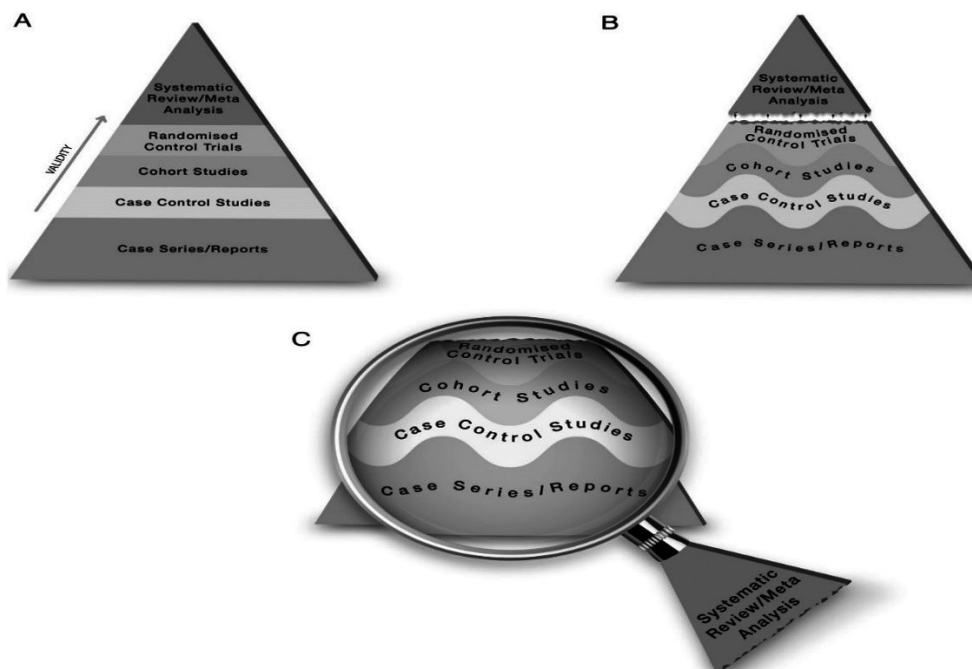
Neste propósito, o objetivo principal da MBE é disponibilizar informações baseadas nas evidências produzidas em meio científico de alta legitimidade, para aplicação na tomada de decisão clínica no cuidado ao paciente por parte dos profissionais de saúde e, ainda, intensificar benefícios, minimizar riscos e diminuir práticas inseguras (CORDEIRO et al., 2007; MANCHIKANTI et al., 2008). Dentre os estudos utilizados como fonte de evidências científicas com maior relevância se encontram as revisões sistemáticas com meta-análises, seguido dos estudos dos ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados, coortes, caso-controle e relatos de casos (SAMPAIO; MANCINI, 2007; KEEVER et al., 2020).

De acordo com Cochrane, as evidências científicas são classificadas em níveis de hierarquia conforme a pirâmide tradicional, FIGURA 5A, no qual a maior credibilidade é proveniente de revisão sistemática e meta-análise, pois devem sintetizar todas as informações possíveis dos estudos primários. Correspondendo, assim, à fonte de melhor evidência para elaborar estratégias terapêuticas no âmbito da saúde pública, bem como na tomada de decisão clínica para o paciente individualmente (BERWANGER et al., 2007; SAMPAIO; MANCINI, 2007; SONG et al., 2009).

No entanto, nos últimos anos Murad e seus colaboradores sugeriram uma proposta para nova mudança na pirâmide de evidência científica, no qual

as linhas retas passariam a ficar onduladas para refletir a qualidade da evidência nos estudos: os estudos coortes e observacional se bem conduzido podem gerar uma confiabilidade maior do que estudos clínicos randomizados com falha metodológica, o que permite acreditar que os níveis da evidência científica não são estáticos e podem sofrer influência conforme a qualidade e o desenho experimental do estudo (FIGURA 5B). Outra sugestão de modificação foi a retirada das RS do topo da pirâmide e usá-las como uma lente nos outros estudos que devem ser vistos ou avaliados (FIGURA 5C). A RS com seu processo amplo e rigoroso de seleção dos estudos, e a meta-análise cujo objetivo é a agregação estatística dos dados que produz em um único tamanho de efeito são ferramentas para consumir e aplicar as evidências pelos profissionais da saúde. O topo da pirâmide pode oferecer uma falsa idéia de que as RS são as repostas definitivas para uma dúvida clínica, no entanto essas apresentam uma fortíssima evidência, porém podem ser alteradas por novas conclusões baseadas em novas pesquisas (SAMPAIO; MANCINI, 2007; MURAD et. al, 2016).

FIGURA 5 - HIERARQUIA DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.



FONTE: Murad (2016).

Dessa forma, a nova pirâmide não é pirâmide e sim um trapézio que possui na RS um instrumento por meio da qual a certeza da evidência de vários tipos de estudos podem ser melhores avaliados. A qualidade da evidência impulsiona a força da recomendação que é uma das últimas etapas da pesquisa e a mais próxima ao atendimento do paciente (MURAD et. al, 2019).

3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

A revisão sistemática (RS) da literatura consiste em um método de avaliação de estudos primários através da síntese de dados e evidências de uma determinada questão particular. Corresponde a estudos secundários delineados a partir de uma pergunta clínica definida embasada em métodos transparentes e reprodutíveis, visando a redução da ocorrência de erros aleatórios, sistemáticos e de possíveis vieses. Já as revisões narrativas apresentam caráter informativo; tendem a ser descritiva; parcial e representa a visão do autor sobre o tópico (UMAN, 2011, BRIGGS, 2015).

A RS consiste em um tipo de estudo secundário que avalia de maneira crítica estudos primários e converte a informação dispersa em conhecimento fundamentado. Envolve um método rigoroso, detalhado e abrangente, através de uma estratégia de busca definida que responde uma pergunta de pesquisa específica, a qual deve ser bem formulada com intuito de reduzir erros sistemáticos, resultados incorretos ou superestimados (GARG; HACKAM; TONELLI, 2008; KUNG et al., 2010). Algumas instituições reconhecidas internacionalmente como *Cochrane*, *The Joanna Briggs Institute*, *The EQUATOR Network (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research)* disponibilizam ferramentas, orientações e guias para avaliar e conduzir RS (HIGGINS, J. P. et al., 2020; BRIGGS, 2015).

Para o desenvolvimento de uma RS são utilizados métodos criteriosos de forma explícita e sistemática para identificar, selecionar, avaliar e sintetizar criticamente todos os estudos selecionados. A Cochrane recomenda que a RS seja realizada em sete etapas (Quadro 1), sendo estas: formulação da pergunta; localização e seleção de estudos; coleta dos dados, avaliação crítica dos estudos incluídos; análise e apresentação dos dados; interpretação dos

dados; aprimoramento e atualização da revisão (HIGGINS, J. P. T. et al., 2020). Sugere-se ainda a participação de, no mínimo, dois revisores independentes com a presença do terceiro revisor para discussão de dúvidas em reuniões de consenso.

Além das orientações supracitadas, deve-se ainda no início, registrar o protocolo de estudo em base de registro, como no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), o que colabora com a qualidade da publicação científica, favorece a transparência, reduz a duplicidade e minimiza o risco de viés nas revisões (acesso disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>). Para o desenvolvimento da revisão e escrita dos resultados sugere-se também acompanhar o *checklist* do PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) para assegurar que todas as etapas foram conduzidas e reportadas de maneira padronizada (HIGGINS, 2020).

QUADRO 1 – ETAPAS DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Formulação da pergunta de pesquisa e descrição dos critérios de elegibilidade dos estudos	A pergunta que será respondida pela revisão sistemática de intervenção de estudos clínicos deve ser definida pelo acrônimo PICOS, no qual a população avaliada ou situação clínica pode ser representada pela letra P (população), o tratamento analisado por I (intervenção), o comparador, como por exemplo placebo pela letra C (comparador ou controle), desfecho clínico por O (<i>outcomes</i>) e desenho de estudo por S (<i>study design</i>).
Localização e seleção dos estudos	Recomenda-se que seja utilizada mais de uma fonte de busca de estudo, sendo no mínimo duas bases de dados eletrônicas. As bases de dados principais em saúde incluem PubMed, Scopus, <i>Web of Science</i> , <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> , <i>Directory of Open Access Journals</i> . Deve ser feita também a busca manual em revistas científicas não indexadas e verificação das referências bibliográficas dos estudos relevantes. Os registros encontrados devem passar por duas fases de leitura: leitura dos títulos e resumos (fase de triagem) para remover estudos irrelevantes à pesquisa; e leitura do texto completo, conforme os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos.
Coleta dos dados	Todas as variáveis de interesse devem ser extraídas em planilhas padronizadas, incluindo dados gerais (autor, local e ano de publicação), características metodológicas (desenho do estudo), informação dos participantes (amostra, dados sociodemográficos), resultados dos desfechos e demais informações relevantes
Avaliação crítica dos estudos incluídos	Abrange critérios para determinar a validade e qualidade metodológica dos estudos primários. Deve-se utilizar ferramentas padronizadas como <i>Risk of Bias assessment tools</i> , <i>Newcastle Ottawa Quality Assessment</i> , conforme desenho do estudo incluído.

Análise e apresentação dos dados	Baseia-se na síntese das informações de forma qualitativa e quantitativa.
Interpretação dos dados	Determina a força de evidência encontrada, aplicabilidade dos resultados e limitações dos estudos. Recomenda-se a ferramenta GRADE para classificar a certeza e a força da evidência nas revisões sistemáticas.
Aprimoramento e atualização da revisão	A revisão sistemática deve ser atualizada periodicamente a cada dois anos. Leva-se em consideração a publicação de novos estudos, além das críticas e sugestões pertinentes que devem ser incorporadas às edições subsequentes.

FONTE: adaptado e traduzido de (JADAD et al., 1996; GUYATT et al., 2011; HIGGINS, J. P. et al., 2020; COOKE; SMITH; BOOTH, 2012; ANDREWS et al., 2013; METHLEY et al., 2014; ZENG et al., 2015; GARATTINI et al., 2016).

Portanto, a vantagem das RS reside na integração de informações advindas de um conjunto de estudos conduzidos aleatoriamente a respeito de uma determinada intervenção ou questão. Tais estudos podem ser utilizados em diversas áreas do conhecimento, mas são mais frequentes na área da saúde, principalmente para responder questionamentos sobre acurácia de testes diagnósticos, etiologia de fator de risco, segurança e eficácia de tratamentos, e custo-efetividade de terapias (SAMPAIO; MANCINI, 2007; BERWANGER, dez. 2007). Além de auxiliar o pesquisador a distinguir o tratamento mais efetivo, resolver controvérsias em terapêuticas, e determinar a melhor terapia ou tratamento a ser implementada na área da saúde; identifica também áreas que carecem de evidência científica ou realizações de ensaios clínicos controlados; e promove a atualização dos profissionais de saúde, constituindo um ponto de referência científico com fundamento para decisão na assistência médica e pesquisa (SONG et al., 2009; BERWANGER, dez. 2007).

Frequentemente as RS incluem a meta-análise (MA), que é um componente quantitativo com a capacidade de aumentar o poder estatístico dos estudos. Os dados provenientes dos estudos incluídos são sintetizados em uma única estimativa de efeito por desfecho que unifica o resultado de dois ou mais estudos independentes sobre uma mesma questão de pesquisa combinando-os em uma medida de efeito final de fácil interpretação com validade externa superior à dos estudos individuais (UMAN, 2011; KEEVER et al., 2020.)

A síntese da MA é ponderada e atribui-se um peso em cada estudo, de forma que cada um contribua distintamente na conclusão final. Através do método inverso da variância é possível atribuir o peso de cada estudo, quanto maior a variabilidade, menor a participação do estudo na conclusão final. Sendo assim, dependendo do tamanho das amostras por combinação dos estudos a MA com boa validade reduz o grau de incerteza sobre efeitos benéficos ou indesejáveis das intervenções em saúde. A diferença entre a RS qualitativa e uma MA reside no fato de MA representar a integração estatística dos resultados de um certo número de estudos, com o propósito de medir o efeito global da intervenção utilizando todas as evidências disponíveis (LALKHEN; MCCLUSKEY, 2008; HIGGINS, J. P. et al., 2020).

3.2 REVISÃO SISTEMÁTICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISE (OVERVIEW)

A *overview*, também conhecida como *umbrella review*, é um tipo de estudo proposto pela Cochrane que consiste em uma revisão sistemática de revisões sistemáticas e meta-análises. É uma ferramenta necessária e importante para os tomadores de decisão, uma vez que, uma revisão sistemática raramente aborda todos os potenciais de intervenção para uma condição, e os tomadores de decisão poderão ter dificuldades de encontrar, avaliar, comparar e sintetizar diversas informações relevantes. Portanto, a *overview* está cada vez mais influente na literatura biomédica, por permitir que o leitor tenha um resumo integrado de diversos estudos em um único estudo. O público principal são decisores de saúde, os profissionais de saúde, os formuladores de políticas públicas e consumidores, que utilizam como base de evidências a livreria da Cochrane para tratamentos e também para diversas condições de saúde (CATALA-LOPEZ et al., 2017; ELLIOTT et al., 2017; HIGGINS, J. P. et al., 2020).

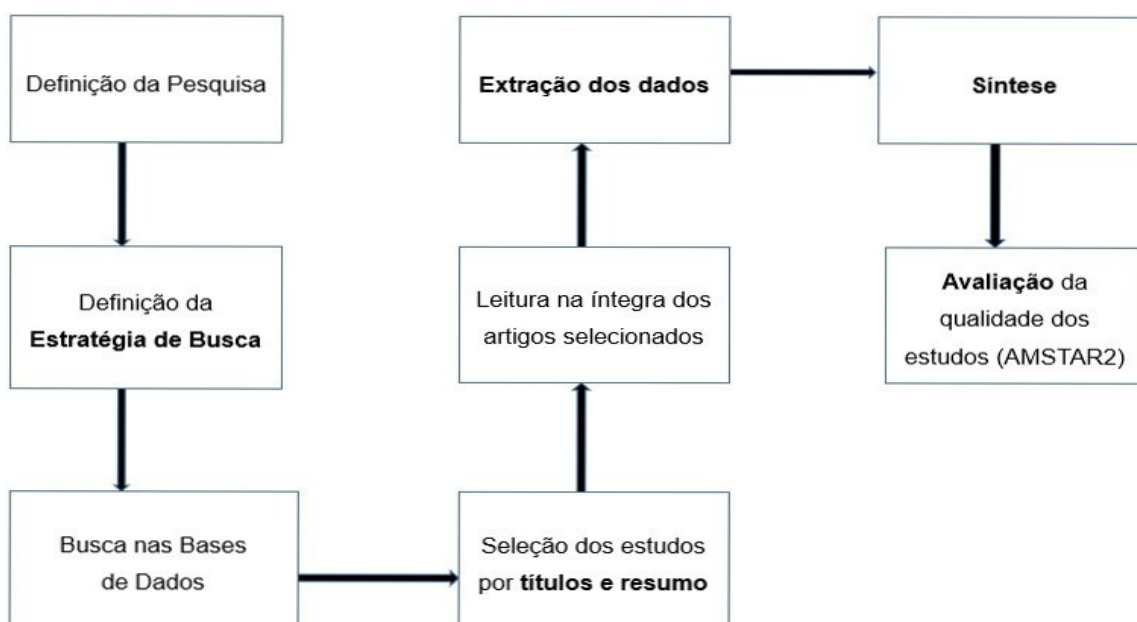
Assim, esse tipo de estudo tem o foco em um problema ou condição de saúde para o qual há duas ou mais revisões sistemáticas publicadas, sendo seu objetivo sintetizado em um único documento as evidências dos estudos secundários. A estratificação dos dados na *overview* ocorre através do exame geral de um corpo de informações disponível de um determinado assunto de

interesse. Os principais pontos verificados consistem em saber se a base de evidência em torno de um tema é consistente; os revisores que abordam o mesmo assunto, observam de forma independente se os resultados são semelhantes, ou conflitantes; além de explorar e detalhar os motivos. O objetivo principal desse tipo de estudo é servir como frente a tomada de decisão em saúde, pois resume todos achados em um único documento (HIGGINS, J. P. et al., 2020; SMITH et al., 2011; SILVA, 2015).

4 MÉTODOS

Foi realizada uma *overview* (revisão sistemática de revisões sistemáticas) para sintetizar a evidência existente sobre o perfil de eficácia e a segurança dos DAA em pacientes com hepatite C. O delineamento da pesquisa foi feito de acordo com as recomendações da Cochrane e Instituto Joanna Briggs (BRIGGS, 2015; HIGGINS, 2020). O protocolo foi registrado na base PROSPERO, número de registro CRD42019141472. A FIGURA 6 apresenta um esquema resumido das etapas do processo para realização da *overview*.

FIGURA 6 - Etapas principais da *overview*



FONTE: o autor (2020). As etapas da triagem (análise de título e resumo), elegibilidade (leitura na íntegra dos estudos selecionados), extração dos dados, síntese e avaliação da qualidade foram realizadas por dois revisores de maneira independente, com posteriores reuniões de consenso e na presença de um terceiro revisor (caso necessário) para resolução de discrepâncias.

4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Após a definição da pesquisa e buscas nas bases de dados, foram incluídos estudos intervencionais do tipo ECR publicados até 11 de novembro de 2020 que cumprissem os critérios estabelecidos por meio do acrônimo PICOS:

1) População

Estudos avaliando pacientes adultos (> 18 anos) com diagnóstico de hepatite C crônica (qualquer genótipo), com ou sem cirrose.

2) Intervenção terapêutica

A intervenção terapêutica consistiu no uso de qualquer DAA de segunda geração para o tratamento da hepatite C crônica em qualquer concentração, esquema terapêutico ou tempo de tratamento.

3) Comparador (controle)

Foram considerados como controle o placebo ou outros DAA em qualquer esquema terapêutico / regime.

4) *Outcomes* (desfechos)

Foram considerados como desfecho a eficácia relatada com RVS em 12 ou 24 semanas e a segurança avaliada através do número e tipo de eventos adversos apresentados nos grupos intervenção e controle.

5) *Study design* (desenho do estudo)

Foram incluídas revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, de estudos intervencionais (ensaios clínicos randomizados).

Os critérios de exclusão foram: revisões sistemáticas contendo mais de um desenho de estudo primário (por exemplo, observacional e intervenção); artigos publicados em caracteres não romanos; e estudos que contemplassem a terapia com Interferon Peguilado.

4.2 FONTES DE INFORMAÇÃO, ESTRATÉGIA DE BUSCA, IDENTIFICAÇÃO, SELEÇÃO E EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ESTUDOS

A *overview* foi realizada por meio do motor de busca PubMed e da base Scopus (sem restrição de tempo ou idioma). A busca sistemática ocorreu em 13/06/2019, com atualização em 11/11/2020. Foram utilizados os descritores relacionados aos termos antivirais de ação direta, hepatite C crônica, revisão sistemática e meta-análise, combinados com os operadores booleanos AND e OR (ver estratégias de busca completas no Apêndice 1).

Dois revisores realizaram as etapas da identificação, seleção e extração de dados de forma independente e um terceiro revisor foi consultado quando havia alguma discordância. Os artigos selecionados na etapa de triagem foram lidos na íntegra e aqueles que cumpriram com os critérios de elegibilidade tiveram seus dados extraídos em tabelas pré-elaboradas no Microsoft Excel®. Foram extraídas as seguintes informações dos estudos incluídos: autor; ano de publicação; número amostral; fármaco utilizado; genótipo; características basais (sexo e idade dos participantes); presença de descrição da estratégia de busca; descrição das bases de dados pesquisadas; métodos de estudo (análise da qualidade, se o autor fez meta-análise, método e modelo estatístico, se foi verificada heterogeneidade); e se foi relatado conflito de interesse, bem como suporte financeiro para os estudos primários.

4.3 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Para síntese da eficácia e segurança dos DAA, foram coletados os resultados das revisões sistemáticas e meta-análises para os desfechos RVS12/24 e eventos adversos (EA): medida de efeito dicotômica (ou seja, estimativas das taxas (%) dos pacientes que alcançaram a resposta em cada grupo do estudo), intervalo de confiança (IC) da medida de efeito, valor de significância de p da medida de efeito e dados de heterogeneidade entre estudos primários (índice I^2 varia de 0 a 100%, sendo interpretado como baixa heterogeneidade ($\leq 25\%$), moderada (26–74%) e alta ($\geq 75\%$) heterogeneidade) (HIGGINS,2020). Dois estudos (Ferreira, 2017b e Swallow, 2016) não realizaram meta-análise, portanto os dados dos desfechos foram analisados

conforme a síntese apresentada pelos autores (medidas de efeito individuais dos estudos).

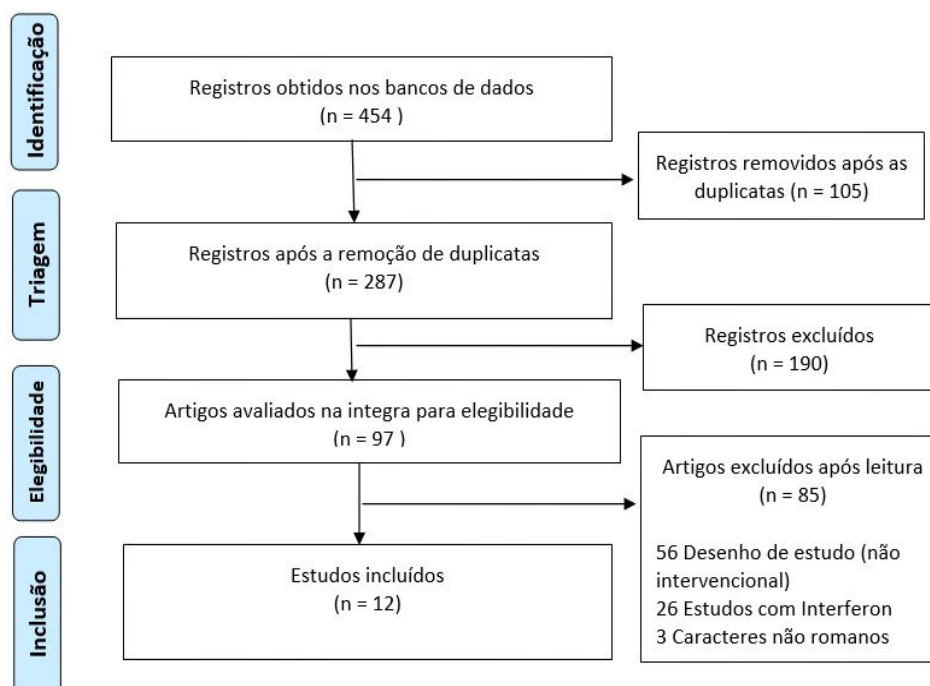
4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A qualidade metodológica atribuída aos estudos secundários remete ao grau de confiança no qual o desenho, condução e análise dos estudos limitam a ocorrência de viés. Essa qualidade foi avaliada através da ferramenta AMSTAR2, que foi desenvolvida em 2007 por Shea e colaboradores e atualizada em 2017 (ANEXO 1). Esta ferramenta consiste em um checklist com perguntas (sendo 13 questões para revisão sistemática e 16 para meta-análise) envolvendo a realização do protocolo; declaração explícita sobre os métodos; explicação sobre os desenhos dos estudos; abrangência da pesquisa literária; realização das etapas do estudo em duplicata (seleção e extração dos dados); fornecimento de uma lista de estudos incluídos e excluídos com justificativa; avaliação do risco de viés; fontes de financiamento dos estudos primários; métodos para combinação estatística na MA; avaliação do impacto do risco de viés nos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidência; interpretação dos resultados considerando o risco de viés; explicação e discussão sobre heterogeneidade; avaliação da probabilidade de viés da publicação; conflito de interesse e financiamento. As alternativas de respostas continham as sentenças: “sim” (S) quando incluído o critério na metodologia do estudo; “não” (N) quando não incluído o critério na metodologia do estudo; “parcial” (P) quando incluído parcialmente o critério na metodologia do estudo e “não meta-análise” (nMA) quando o estudo fosse somente uma revisão sistemática e não respondia ao item (ZOLTOWSKI et al., 2014 SHEA et al., 2017). Todos os artigos inseridos na presente *overview* foram analisados e o resultado final foi fornecido pela plataforma online com as classificações criticamente baixa, baixa, moderada e alta, dependendo da fraqueza do estudo.

5 RESULTADOS

A partir da busca nas bases de dados e após remoção das duplicatas, foram identificados 287 artigos para a triagem de títulos e resumos. No total, 97 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra, dos quais 12 foram incluídos para extração de dados conforme o fluxograma abaixo (FIGURA 7). Os artigos excluídos com a justificativa podem ser verificados no APÊNDICE 2.

FIGURA 7 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS



FONTE: O autor (2021).

Esses estudos foram publicados entre 2016 e 2020 e conduzidos em seis países diferentes: Egito (3), Brasil (3), China (3), Iran (1), Canadá (1) e Estados Unidos (1). Todos os estudos eram RS de estudos intervencionais e o tamanho da amostra dos estudos variou entre 454 a 15.731 participantes, sendo composta majoritariamente por indivíduos do sexo masculino e genótipo 1 (TABELA 2).

TABELA 2: CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

Estudo, ano, país	Terapia	GT	N. estudos	N. pacientes	Homens (%)	Idade	Estrat. busca	Bases dados	Análise qualidade	Meta-análise	Método estatístico	Modelo estatístico	Heterogeneidade	Confl. interesse	Financiamento
Ahmed, 2016, Egito	SOF/LDV± RBV	1	8	1.892	--	54,7	Sim	PubMed, Scopus, WoS, Cochrane	Cochrane	Sim	MH	Fixo/ randômico	χ^2	Não	Não
Ahmed, 2018 ^a , Egito	GRA/ELB ± RBV	1	8	1.297	--	51,8	Sim	PubMed, Scopus, EBSCO, Embase, Cochrane	Cochrane	Sim	--	Fixo/ randômico	χ^2	Não declarado	Não declarado
Ahmed, 2018b, Egito	SOF/VEL± RBV	1 a 6	6	1.427	--	51,37	Não	PubMed, WoS, EBSCO, Cochrane, Scopus, Embase	Cochrane	Sim	MH	Fixo/ randômico	χ^2	Não declarado	Não declarado
Ferreira, 2016, Brasil	DAA (a)	1 a 6	71	13.089	60,7	50,1	Sim	PubMed, Scopus, WoS, Cochrane, IPA	Cochrane Jadad	Sim	MCMC	Randômico	Não aplicado	Não	Não
Ferreira, 2017 ^a , Brasil	SOF/LED± RBV	1	7	2.567	65,2	44,1	Sim	PubMed, Scopus, WoS, Cochrane, IPA	Cochrane Jadad	Sim	MH	Randômico	χ^2	Não	Não
Ferreira, 2017b, Brasil	DAA (b)	1 a 6	64	15.731	58	53	Sim	PubMed, Scopus, WoS, Cochrane, Lilacs, IPA	Cochrane Jadad	Não	Não aplicado	Não aplicado	Não aplicado	Não	Não
He, 2016, China	SOF/LDV± RBV	1	7	2.601	57,4	50-60	Não	PubMed, WoS, Cochrane, embase	Jadad Gráf. funil	Sim	--	Fixo	χ^2	Não	Não informado
Rezaee, 2017, Iran	SOF/LDV± RBV	1	10	2.248	63	46-61	Não	PubMed, Scopus, WoS	Cochrane	Sim	Jeffrey	Fixo/ randômico	χ^2	Não declarado	Não declarado
Stokes, 2017, Canadá	SOF/LDV± RBV	1	4	454	69,25	58	Sim	PubMed, Embase, Cochrane, Scopus	Cochrane Gráf. funil	Sim	Der Simonian L.	Fixo/ randômico	χ^2	Não	Sim
Swallow, 2016, EUA	DCV/SOF x SOF/RBV	1 a 6	2	546	83,6	48	Não	PubMed, Embase, Cochrane	--	Não	--	--	χ^2	Sim	Não informado
Wang, 2019, China	GLP/PBT	1 a 6	13	3.082	59	56	Não	PubMed, Embase, Cochrane, Scopus	Cochrane	Sim	--	Fixo/ randômico	Q teste	Não declarado	Sim
Xu, 2020, China	GLP/PBT	1 a 6	25	4.817	--	--	Sim	PubMed, Embase, Cochrane,	--	Sim	--	Fixo/ randômico	Q teste	Não declarado	Sim

Fonte: O autor (2020). LEGENDA: N: número; NI: Não informado; IPA: International Pharmaceutical Abstracts; WoS-Web of Science; MCMC-Monte Carlo da cadeia de Markov; MH:Mantel Haenszel; GT:Genótipo; SOF:Sofosbuvir; LDV:Ledipasvir; RBV:Ribavirina; GRA:Grazoprevir; ELB:Elbasvir; VEL: Velpatasvir; PLA:Placebo; DCV:Daclatasvir; OBV:Ombitasvir; PTV:Paritaprevir; ASU:Asunaprevir; r:Ritonavir; DSV:Dasabuvir; FAL:Faldaprevir; DEL:Deleobuvir; DAN:Danoprevir; MER:Mericitabine DAAa (A:OBV,PTV,r,DCV e RBV; B:OBV,PTV,r e RBV; C:OBV,PTV,r, DCV e PLA; D:OBV,PTV,r e DCV; E:OBV,PTV e r; F:ASU e DCV; G:ELB e GRA; H: ELB,GRA e RBV; I:LDV,SOF e PLA; J:SOF e RBV; K:SOF,VEL e RBV; L:SOF e VEL; M:PLA); DAA (PTV,r,DSV± RBV; SOF,LED±RBV; GRA,ELB±RBV; SOF,VEL± RBV; FAL,DEL+RBV; DAN/r,MER,RBV); GLP-Glecaprevir; PBT-Pibrentasvir.

5.1 RESULTADOS DE EFICÁCIA

As taxas da RVS tiveram pouca variação entre os grupos (TABELA 3) Ahmed 2016, Rezaee 2017, Ferreira 2017a e He 2016 avaliaram a eficácia da terapia SOF/LDV com ou sem RBV para infecção do gt 1 em pacientes sem cirrose demonstrando que essa terapia é eficaz para o tratamento da infecção pelo HCV, com taxas de RVS acima de 90% sem diferença significativa com a adição da RBV na RVS12 e 24. Ferreira informou que não ficou claro se os pacientes com cirrose sujeitos a tratamento prévio poderiam se beneficiar com essa terapia (AHMED *et al.* 2017; FERREIRA *et al.* 2017; REZAE,E 2017; He QF, 2016).

Stokes 2017 avaliaram também a terapia SOF/LDV com e sem RBV em pacientes cirróticos com infecção do gt 1 que falharam em tratamento anterior. As estimativas demonstraram que os pacientes cirróticos em uso de SOF/LDV obtiveram uma taxa de 90,15% de sucesso na terapia e 9,85% falharam no tratamento; enquanto os pacientes também cirróticos e com adição da RBV alcançaram 93,85% de RVS e 6,15% falharam no tratamento na comparação entre os estudos. Swallow 2016, através de uma comparação indireta, avaliaram as terapias DCV/SOF versus SOF/RBV em pacientes coinfectados (HIV e HCV) com genótipo de 1 a 6. A RVS12 foi maior nos pacientes que utilizaram DCV/SOF (99,9%), enquanto os que fizeram uso de SOF/RBV obtiveram RVS de 84,6% (STOKES *et al.*2017; SWALLOW *et al.*2016).

Ahmed 2018a também avaliaram pacientes infectados pelo gt 1 e coinfectados (paciente portadores do vírus HIV e HCV) em uso da terapia GRZ/ELB. Foram observadas taxas de RVS de 96,6%, e quando comparado com ou sem a adição da RBV não foram encontrados benefícios, porém, não foi possível inserir os dados na tabela devido à falta de informação com relação aos grupos. Outra terapia pesquisada pelo mesmo autor em outro estudo foi SOF/VEL±RBV para os genótipos de 1 a 6. Para todos os genótipos foi observado uma taxa global de RVS12 acima de 98%. Assim, pode-se inferir que essa terapia foi altamente eficaz em pacientes que já haviam sido tratados e em cirróticos (AHMED *et al.* 2018).

Ferreira 2017b analisaram quinze terapias diferentes de DAA de segunda geração de 64 ensaios clínicos randomizados e a taxa da RVS12 foi

de aproximadamente 89% dos participantes. O mesmo autor em 2016 havia realizado uma meta-análise em rede com 51 ensaios clínicos randomizados com diversas terapias diferentes e concluiu que a terapia GRZ/ELB/Placebo foi mais segura e pode ser considerada uma boa opção para o tratamento da hepatite C (FERREIRA, 2016; FERREIRA, 2017).

TABELA 3: Resultado eficácia

Ahmed, 2016		Intervenção		Controle		95% IC	I2	P
		SOF/LBV/ RBV		SOF/LBV/Placebo				
Est.	Desfecho	Ev	Trt	Ev	Trt			
2	SVR 12	318	328	313	323	RR = 1.0 (0.97, 1.03)	48	0.97
2	SVR 24	325	328	320	326	RR= 1.0 (0.99, 1.03)	0	0.31
Rezaee, 2017								
8	SVR12 (SOF/LED)	NI	NI	NI	NI	ES= 0.95 (0.93, 0.97)	74	0
3	SVR24 (SOF/LED)	NI	NI	NI	NI	ES= 0.97 (0.95, 0.98)	0	0.381
7	SVR12(SOF/LED/RBV)	NI	NI	NI	NI	ES= 0.96 (0.94,0.97)	7.5	0.373
2	SVR24(SOF/LED/RBV)	NI	NI	NI	NI	ES= 0.97 (0.97, 0.99)	0	0.381
Ferreira, 2017a								
		SOF/LDV		SOF/LDV/ RBV		95% IC	I2	P
7	SVR 12	1349	1396	1136	1170	RR= 1.0 (0.99,1.02)	25	0.77
He, 2016								
		SOF/LDV/RBV		SOF/LDV		95% IC	I2	P
7	SVR 12	NI	NI	NI	NI	RR = 1.00 (0.99,1.02)	5.3	0.386
Stokes, 2017								
		SOF/LDV		SOF/LDV/ RBV		95% IC	I2	P
4	SVR 12	7	43	4	65	RR=1.21 (0.42, 3.48)	0	0.516
Swallow, 2016								
		DCV/SOF		SOF/RBV		95% IC	I2	P
2 ECR	SVR 12	NI	91 (99.9%)	NI	455 (84.6%)	MWD=0.15 (0.12,0.19)	NI	<0.001
Ahmed, 2018a								
		GRZ/ELB		x		95% IC	I2	P
7	SVR 12	987	1041	x	x	RR= 96.6 (95.5, 98.0)	70	<0,01
Ahmed H, A 2018b								
		SOF/VEL		SOF/VEL/ RBV		95% IC	I2	P
15	SVR12	1220	1260	x	x	RR= 0.98(0.98,0.99)	62	0.001
6	SVR12	152	170	160	167	RR= 0.93(0.88,0.99)	29	0,072
Ferreira, 2017b								
64	SVR12	14.818 pacientes foram avaliados e 13.260 (89,4%) alcançaram SVR12						
Ferreira, 2016								
		OBV/PTV/R/DAC/RBV		ELB/GRZ/PLACEBO		95% IC	I2	P
51	SVR12	3688		224		OR= 4.09 (1.17,14.09)	x	x
Wang, 2019								
		GLE/PTV		x		95% IC Proportion	I2	P
9	SVR12	1942	1977	x	x	ES= 98.5 (97.3,99.5)	x	x
Xu, 2020								
		GLE/PTV		x		95% IC Proportion	I2	P
21	SVR12 ITT	4672	4.817	x	x	97.5 (96.4, 98.2)	75	<0.01
11	SVR12mITT	1749	1765	x	x	99.7 (98.9, 100)	72	<0.01

Fonte: o autor

Wang 2019 avaliaram a terapia GLP/PBV com e sem RBV em pacientes virgens de tratamento e experientes e encontraram uma taxa geral de RVS12 de 98,5% para os pacientes infectados com genótipo 1, 2, 4 e 6. A adição da RBV não apresentou diferença significativa. Xu 2020 também avaliaram a

terapia GLP/PBV, em pacientes com infecção pelos genótipos de 1 ao 6 com cirrose compensada e experientes de tratamento através de uma análise de eficácia integrada uma taxa de 97,5% de RVS12 em análise ITT (intenção de tratar) e 99,7% de RVS12 em análise mITT (intenção de tratar modificada). Ambos autores concluíram que a terapia é eficaz para pacientes com infecção pelos genótipos de 1 ao 6 com cirrose compensada e experientes de tratamento (WANG, 2019; XU H, 2020).

5.2 RESULTADO DE SEGURANÇA

Os eventos adversos (EA) foram relatados com pouca frequência nas RS e MA e foram mais associados a terapia DAA com a RBV (TABELA 4). Os sintomas mais comuns foram: dispneia, tosse, fadiga, prurido, insônia, dor de cabeça e diarreia conforme reportadas por Ahmed 2016 e 2018, Ferreira 2016 e 2017, He 2016, Stokes 2017 e Swallow 2016. Os EA graves foram reportados também por Swallow 2016, Ahmed 2018 e Xu 2020 em pouca proporção (de até 6.9%). A descontinuação do tratamento foi baixa (menor que 5%) e não houve diferença entre os grupos. Ferreira 2017b verificou 13.090 pacientes e desses 4.5% (598) tiveram falha virológica.

TABELA 4: Resultado segurança

Ahmed, 2016		Intervenção		Controle		95% IC	I2	P
		SOF/LBV/ RBV		SOF/LBV/Placebo				
Estudos	Desfechos	Eventos	Total	Eventos	Total			
4	Dispneia	3	215	28	234	RR= 0.14 (0.05, 0.40)	27	0.0002
3	Tosse	36	196	54	213	RR= 0.42 (0.20, 0.86)	0	0.02
Ferreira, 2016								
		SOF/LED		SOF/LED/RBV		95% IC	I2	P
7	EAS	1013	1397	972	1169	RR= 0.89 (0.85, 0.94)	19	<0.00001
He, 2016								
		SOF/LED/RBV		SOF/LED		95% IC	I2	P
7	EAS	NI	NI	NI	NI	RR= 1.14 (1.09,1.19)	0	0.662
5	Descontinuação	NI	NI	NI	NI	RR= 1.67 (0.67,4.19)	0	0.894
Stokes, 2017								
		SOF/LBV		SOF/LBV/RBV		95% IC	I2	P
4	EAS	223	328	523	344	RR= 0.11(0.04,0.29)	NI	NI
Swallow, 2016								
		DCV + SOF		SOF + R		95% IC	I2	P
2	EAS	86.7%		90.3%		Não se aplica	NI	<0.05
	Fadiga	35.7%		27.3%		Não se aplica	NI	<0.05
	EAS grave	6.9%		5.7%		Não se aplica	NI	<0.05
Ahmed, 2018a								
		GRZ/EBR		GRZ/EBR/RBV		95% IC	I2	P
2	EAS grave	4	136	4	177	RR= 1.19 (0.29,4.80)	0	0.651
	Dor de cabeça	27	136	32	177	RR= 1.11 (0.70, 1.76)	0	0.767
	Fadiga	27	136	40	177	RR= 0.82 (0.53, 1.29)	0	0.584

Ahmed, 2018b							continuação		
		SOF/VEL/RBV		SOF/VEL		95% IC	I2	P	
2	Descontinuação	5	167	1	170	RR= 3.75 (0.63, 22.49)	0	0.15	
	EAS grave	17	167	21	170	RR= 0.83 (0.46, 1.50)	0	0.54	
Ferreira, 2017b									
64	Falha virológica	13.090 pacientes foram avaliados e 598 (4,5%) tiveram falha virológica						x	x
Xu, 2020									
		GLE/PTV		x		Proportion 95%IC	I2	P	
25	EAS	4.015	2420(64.13%)	x		64.13 (59.2,68.9)	NI	NI	
	AE grave	4.015	125 (3.32%)	x		3.32 (1.96, 4.99)	NI	NI	

FONTE: o autor

5.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Através da ferramenta AMSTAR2 foi feita a avaliação da qualidade metodológica dos estudos secundários, e nenhuma RS contemplou todos os critérios abordados (TABELA 5). O estudo Ahmed 2018a demonstrou maior rigor metodológico e obteve qualidade “Alta”. Sete estudos (58,3%) obtiveram a avaliação considerada “Moderada” e apresentaram em média 11 “Sim” das 16 questões. Dois estudos (16,6%) apresentaram qualidade “Baixa,” com média de 6,5 “Sim”, e dois estudos tiveram o resultado “Criticamente Baixo”, com uma média de 6 “Sim”.

Ao analisar individualmente os itens da ferramenta percebeu-se que o registro prévio do projeto e protocolo do estudo (Q2) foi realizado somente por cinco autores (41,6%). A estratégia de busca da pesquisa bibliográfica (Q4) teve grande influência nos resultados, de modo que apenas três autores (25%) atenderam a todos os requisitos. Embora a maioria dos autores tenha citado os termos utilizados na busca bibliográfica, grande parte não realizou a atualização do estudo em 24 meses e não fez a pesquisa na literatura cinza. Outra questão foi referente à lista de estudos excluídos com justificativa (Q7), de forma que esta foi relatada na íntegra somente por Ahmed 2018a. Porém, foi considerado “Sim” quando o autor apresentava a quantidade de estudos excluídos, pois sabe-se que alguns periódicos contêm exigências individuais que limitam essa apresentação.

Outro item negligenciado foram as fontes de financiamento para os estudos primários (Q10), que foram apresentadas somente por quatro autores

(33,3%). Em contrapartida, todos os estudos apresentaram a pergunta da pesquisa e os critérios de inclusão incluíram os componentes do PICO (Q1). A seleção dos estudos (Q5) e a extração dos dados (Q6) em duplicata também foi realizada pela maioria dos autores (83%), com exceção dos trabalhos realizados por Swallow 2016 e Xu 2020.

TABELA 5: Resultados da qualidade metodológica pelo AMSTAR2

Estudo	1	2	2	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Resultado
Ahmed, 2017	S	P	S	N	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Moderado
Ahmed, 2018 ^a	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alto
Ahmed, 2018 ^b	S	S	S	P	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Moderado
Ferreira, 2016	S	S	S	P	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Moderado
Ferreira, 2017 ^a	S	S	S	P	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Moderado
Ferreira, 2017 ^b	S	P	S	P	S	S	S	S	S	N	NM	NM	S	NA	NA	S	Moderado
He QF, 2016	S	P	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Moderado
Rezaee, 2017	S	P	N	S	S	S	S	P	S	N	S	S	N	N	S	N	Baixo
Stokes, 2017	S	S	S	P	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Moderado
Swallow, 2016	S	N	P	N	N	N	N	S	N	N	NM	NM	N	NA	NA	S	Baixo
Wang X, 2019	S	P	N	P	S	S	P	P	N	N	S	S	S	S	N	S	Muito Baixo
Xu H, 2020	S	P	N	P	N	N	N	P	N	N	S	N	N	S	N	S	Muito Baixo

LEGENDA: S: Sim, N: Não, P: Parcial, NA: Não se aplica, NM: Não meta-análise. (Q1) A pergunta da pesquisa e os critérios de inclusão incluíram os componentes do PICO? (Q2) Há um projeto a "priori"? Alguma justificativa para algum desvio do protocolo? (Q3) Há explicação para seleção dos estudos incluídos? (Q4) Os autores usaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica? Incluindo a da estratégia de busca / literatura cinza/revisão em 24 meses para atualização?(Q5) A seleção dos estudos foi realizada em duplicata?(Q6) A extração dos dados foi realizada em duplicata?(Q7) Foi fornecida e explicada uma lista dos estudos incluídos e excluídos?(Q8) As características dos estudos incluídos foram fornecidas?(Q9) Foi utilizado uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés?(Q10) Foi relatado fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?(Q11) Houve utilização de métodos apropriados para a combinação estatística na meta-análise?(Q12) Na meta-análise realizada, os autores avaliaram o impacto do risco de viés nos estudos individuais ou outra síntese de evidências?(Q13) O risco de viés foi considerado nos estudos individuais ao interpretar e discutir os resultados?(Q14) Foi fornecida uma explicação satisfatória e discussão de alguma heterogeneidade nos resultados?(Q15) Foi realizada síntese quantitativa, investigação do viés de publicação e discussão do provável impacto nos resultados da revisão?(Q16) Foi relatado fonte de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?

6. DISCUSSÃO

Nesta *overview* foi realizada uma síntese das evidências sobre o efeito das terapias com DAA em pacientes infectados pelo HCV através da avaliação crítica de RS de ensaios clínicos randomizados (estudos intervencionais), que são considerados padrão ouro na prática clínica (HIGGINS; GREN, 2020). Foram incluídas 12 revisões sistemáticas, a maioria contendo meta-análises, todas publicadas nos últimos seis anos (2016-2020). Isso destaca a relevância do tema na área de saúde e a rápida disseminação de informações, o que requer sínteses robustas e atualizações constantes que permitam tomadas de decisão mais assertivas e condizentes com a realidade.

A avaliação através do AMSTAR2 revelou uma qualidade metodológica geral 'moderada' destas revisões sistemáticas, o que significa que os estudos apresentaram algumas fraquezas, porém nenhuma falha metodológica crítica

que comprometa a evidência. Ou seja, os resultados das revisões sistemáticas avaliadas têm grande potencial de serem acurados e confiáveis, podendo ser utilizados para embasar práticas clínicas. Entretanto, vale ressaltar que a maioria dos autores não relatou alguns itens essenciais para condução da RS como o protocolo de revisão, estratégia de busca completa, atualização da pesquisa e informações sobre fontes de financiamentos dos estudos primários. A publicação ou disponibilização de um protocolo ajuda a evitar duplicidade de estudos e aumenta a transparência e reprodutibilidade da pesquisa. O cumprimento por parte dos autores com guias de condução e reporte de RS ou checklists validados (como o PRISMA) são de extrema valia para padronizar a apresentação dos resultados deste tipo de estudo, permitir sua comparabilidade e aumentar a robustez da pesquisa (DE ANGELIS, 2004).

Os estudos inseridos nessa *overview* que obtiveram graduação moderada no AMSTAR2 evidenciaram que a terapia SOF/LDV±RBV para a infecção com genótipo 1 é mais eficaz e bem tolerada para pacientes cirróticos e não cirróticos, com RVS12 acima de 93,9% (Ahmed H 2017; Stokes 2017; Ferreira 2017a; He QF 2016). Outras duas terapias eficazes são GRZ/ELB±RBV para a infecção com pelo genótipo 1 em pacientes coinfectados e SOF/VEL±RBV para a infecção pelos genótipos 1 a 6 em pacientes previamente tratados e cirróticos, ambas as terapias com elevadas taxas de RVS (acima de 94%) (Ahmed H.2018a, b).

A eficácia destas terapias se dá, muito provavelmente, pela sua ação direta e sinérgica sobre o vírus. A combinação SOF/LDV atua inibindo a proteína NS5A do vírus da hepatite C, que é essencial para a replicação do RNA viral e agregação de virions. O SOF, em especial, é um inibidor pan-genotípico da RNA polimerase dependente de RNA NS5B do VHC (HARVONI, 2020). Já a terapia GRZ/ELB contém dois agentes antivirais de ação direta com mecanismos de ação diferentes e com perfis de resistência não sobreponíveis que atuam em diversas etapas do ciclo viral. O ELB inibe a proteína NS5A e o GRZ inibe a protease NS3/4A, que é necessária para a clivagem proteolítica da poli proteína codificada do HCV, a qual é essencial para a replicação viral (ZEPATIER, 2017). O SOF/VEL age inibindo o vírus através da ação conjunta sobre as proteínas NS5A (VEL) e NS5B (SOF) (EPCLUSA, 2019).

A RBV é uma droga adjuvante utilizada em diversos regimes de tratamento da infecção pelo HCV para reduzir o risco de recidiva viral (MCHUTCHISON et al 1998; SULKOWSKI et al 2011). No entanto, os estudos publicados destacam a associação deste medicamento com o aumento de diversos EA como náusea, erupção cutânea, prurido, anemia, insônia e outros. Além disso, a adição da RBV aos regimes de DAA não foi associada a nenhum benefício significativo em termos de eficácia, sem melhoras das taxas de RVS12 ou 24. Atualmente a OMS recomenda para tratamento da hepatite C o uso das terapias de DAA de 12 a 24 semanas dependendo da presença ou ausência de cirrose sem associação com a RBV (WHO, 2018), porém, alguns guias e diretrizes internacionais (AASLD, 2018; UPTODATE, 2020) ainda recomendam a associação terapêutica de DAA e RBV devido a sua eficácia e para redução dos custos.

O alto custo dos DAA pode impactar significativamente o seu acesso e uso na prática, especialmente em países de baixa e média rendas como aqueles do sul da Ásia, África, Oriente Médio, China, Brasil, Argentina, os quais ainda têm dificuldade na aquisição destas terapias (WHO, 2019).

No Brasil, um estudo realizado em 2019 através de um modelo matemático estimou que cerca de 632 mil pessoas (0,31% da população) estavam com a infecção ativa de HCV em 2017 e, portanto, teriam indicação de tratamento. Mais de 130 mil brasileiros já se recuperaram da HCV com os tratamentos dos DAA, desde a incorporação dessa classe terapêutica no Sistema Único de Saúde em 2015. Em dezembro de 2017 aproximadamente 70.000 pessoas já haviam recebido terapia com os DAA com um custo de US\$ 1 bilhão (BRASIL, 2019; BENZAKEN *et al.*, 2019). A maior prevalência de HCV está entre pessoas que têm idade superior a 40 anos, sendo mais frequente nas regiões Sul e Sudeste do país. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e coinfeções, atualizado em 2019, serve como orientação aos tratamentos e propõe uma estratégia custo-efetiva para o tratamento do HCV, contemplando opções terapêuticas com DAA e propiciando assim maior expectativa de cura e menos EA. Juntamente com a OMS o Brasil tem meta pretendida para eliminar a infecção no país até 2030 (BRASIL, 2019; WHO, 2019).

Nos Estados Unidos, a disponibilidade das terapias de DAA passou a ser mais acessível para os pacientes e seguradoras de saúde. Estas terapias são consideradas, no cenário norte-americano, como custo-efetivas para a maioria das populações, incluindo aquelas com infecção do GT1 ou fibrose avançada. O Centro de Prevenção de Controle e Doenças (CDC) aponta que a média de custo de tratamento para paciente com HCV genótipo 1 nos Estados Unidos varia aproximadamente de \$61.773 a \$88.248 por paciente. De acordo com o CDC, o tratamento com os regimes altamente eficazes possivelmente poderá fazer do HCV uma doença rara no futuro (SCHILLIE *et al.*, 2020).

Embora existam muitas publicações sobre a segurança e a eficácia dos DAA, não houve, até o momento, nenhuma revisão abrangente deste tópico, com a avaliação crítica da metodologia aplicada. A presente *overview* mostra claramente que há uma necessidade permanente da análise das evidências clínicas antes da tomada de decisão para o tratamento da hepatite C, especialmente devido ao desenvolvimento constante de novas terapias e publicação acelerada de estudos clínicos.

O presente estudo tem algumas limitações. Foram avaliadas apenas RS de estudos intervencionais; outras análises contemplando também estudos observacionais podem enriquecer o conhecimento do perfil dos DAA, em especial acerca da sua segurança em longo prazo. Avaliações mais minuciosas para cada diferente tipo de comparação entre tratamentos pode ser necessária para fundamentar melhor a evidência em diferentes cenários de tomada de decisão em saúde (p. ex. subgrupos populacionais). Foram reunidas informações do perfil clínico dos DAA; esses resultados não devem ser extrapolados a outras terapias.

7 CONCLUSÃO

Esta overview mostrou que os DAA de segunda geração são altamente eficazes para o tratamento da hepatite C crônica e apresentam um perfil de segurança satisfatório. As terapias SOF/LDV em paciente cirróticos e não cirróticos, GRZ/ELB em pacientes coinfetados cirróticos e SOF/VEL em pacientes cirróticos e com tratamento anterior alcançaram taxas de RVS12 superiores a 93%. A adição da RBV não acrescentou benefícios significativos aos pacientes, porém aumentou a incidência de efeitos adversos em alguns casos. A qualidade metodológica da maioria dos estudos foi considerada moderada conforme a ferramenta AMSTAR2, o que nos leva a entender que mesmo com os métodos e diretrizes rigorosos, esses não são sendo cumpridos totalmente.

REFERÊNCIAS

- AASLD. Hepatitis C Guidance 2018 UPTDATE: AASLD-IDSA Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases*, v. 67, n.10, p 1477-1492. 2018.
- AGHEMO, A.; COLOMBO, M. A 13-day, interferon-free regimen for chronic hepatitis C genotype 1 patients: between fear and hope. *Gastroenterology*, v. 141, n. 1, p.396-9, 2011. Disponível em: <[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(11\)00635-4/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(11)00635-4/pdf)> Acesso em: 16 Agosto. 2019.
- AGNELLO, V.; CHUNG, R. T.; KAPLAN, L. M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*, v. 327, n. 21, p.1490-5, 1992.
- AHMED, H. et al. Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir with and without ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *Antiviral Therapy*, vol.22, n.5, p. 369-379. 2017.
- AHMED, H. et al. Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir with or without Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Drug Investig*, v. 37, n.11, p. 1009-1023. 2017.
- AHMED, H. et al. Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*, v. 11, n.2, p. 156-164, 2018.
- AHMED, H. et al. Meta-Analysis of Grazoprevir plus Elbasvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Annals of Hepatology*. v. 17, n.1, p.18-32. 2018.
- ATALLAH, A. N. Metodologia de Pesquisa Aplicada e Avaliação em Ciências da Saúde. Revisão Sistemática e da Literatura Médica e Metanálise. 1997.
- BENZAKEN, A. S. et al. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. *Braz J Infect Dis*, v. 23, n. 3, p.182-190. 2019.
- BERENQUER, M. et al. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant*, v. 8, n. 3, p.679-87. 2008.
- BERWANGER, O. E. A. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v.19, n.4, p. 475–480. 2007.

BRIGGS, I. T. J. THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE REVIEWERS' MANUAL 2015 METHODOLOGY FOR JBI SCOPING REVIEWS. INSTITUTE JOANNA BRIGGS, Australia. 2015.

CATALA-LOPEZ, F. et al. Cancer and central nervous system disorders: protocol for an umbrella review of systematic reviews and updated meta-analyses of observational studies. *Syst Rev*, v. 6, n. 1, p.69. 2017.

CHOLANKERIL, G. et al. Timing of Hepatitis C Virus Treatment in Liver Transplant Candidates in the Era of Direct-acting Antiviral Agents. *J Clin Transl Hepatol*, v. 5, n. 4, p.363-367. 2017.

CHOO, Q. L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, v. 244, n. 4902, p.359-62. 1989.

COOKE, A.; SMITH, D.; BOOTH, A. Beyond PICO: the SPIDER tool for qualitative evidence synthesis. *Qual Health Res*, v. 22, n. 10, p.1435-43. 2012.

CORDEIRO et al. Revisão sistemática: uma Revisão Narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 34, n. 6, p.428-431. 2007.

DE ANGELIS C, DRAZEN JM, FRIZELLE FA, et al. Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. 2004. Disponível em: http://www.icmje.org/news-andeditorials/clin_trial_sep2004.pdf. Acesso em: 08 maio 2020.

EGGER M., DAVEY S. G., SCHNEIDER M., MINDER C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, v. 315, n.7109, p: 629-34. 1997 Disponível em: < <http://bmj.com/cgi/content/full/315/7109/629>> Acesso em: 10 abril 2020.

ELLIOTT, J. et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: protocol for an umbrella review. *BMJ Open*, v. 7, n. 4, p.e015421. 2017.

EPCLUSA. AASLD-IDS A Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*, v. 67, n. 10, p.1477-1492, 2018. Disponível em < <https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/epclusa-epar-product-informationnl.pdf>> . Acesso em: 02 fev. 2021.

EVON, D. M. et al. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Results from a large US multi-center observational study. *PLoS One*, v. 13, n. 8, p.e0196908. 2018.

FERREIRA, VL. et al. Efficacy of Interferon-Free Therapies for Chronic Hepatitis C: A Systematic Review of All Randomized Clinical Trials. *Clin Drug Investig*. v. 37, n. 7, p.635-646. 2017.

FERREIRA, VL. et al. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1: A pairwise meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol*. v. 32, n. 4, p. 749-755. 2017.

GARATTINI, S. et al. Evidence-based clinical practice: Overview of threats to the validity of evidence and how to minimise them. *Eur J Intern Med*, v. 32, n., p.13-21. 2016.

GARG, A. X.; HACKAM, D.; TONELLI, M. Systematic review and meta-analysis: when one study is just not enough. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 3, n. 1, p.253-60. 2008.

GOTTE, M.; FELD, J. J. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C: structural and mechanistic insights. *Nat Rev. Gastroenterol Hepatol*, v. 13, n. 6, p.338-51. 2016.

HARVONI. Agencia Europeia de Medicamentos. Características do produto 2019. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_en.pdf>. Acesso em: 08 fev.2020.

He QF, Zhang QF, Zhang DZ. Efficacy and Safety of Ribavirin with Sofosbuvir Plus Ledipasvir in Patients with Genotype 1 Hepatitis C: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*, v. 61, n.11, p. 3108-3117. 2016.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.1.0*. The Cochrane Collaboration, 2020. Disponível em: <www.cochrane-handbook.org>. Acesso em: 10 out. 2020.

HOFFMANN, H. H. et al. Broad-spectrum antiviral that interferes with de novo pyrimidine biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci*, v. 108, n. 14, p.5777-82. 2011.

HOOFNAGLE, J. H. Toward universal vaccination against hepatitis B virus. *N Engl J Med*, v. 321, n. 19, p.1333-4.1989.

HULL, M. W.; YOSHIDA, E. M.; MONTANER, J. S. Update on Current Evidence for Hepatitis C Therapeutic Options in HCV Mono-infected Patients. *Curr Infect Dis Rep*, v. 18, n. 7, p.22. 2016.

IOANNOU, G. N. et al. Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C. *J Hepatol*, v.69, n.5, p.1088-1098. 2018.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary. *Control Clin Trials*, v. 17, n. 1, p.1-12.1996.

JAKOBSEN, J. C. et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 9, p.CD012143. 2017.

KEEVER, M. A. V. et al. Systematic review and meta-analysis as a support tools for research and clinical practice. *Alerg Mex*, v. 67, n.1, p. 62 -63. 2020.

KIM, C. W.; CHANG, K. M. Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clin Mol Hepatol*, v. 19, n. 1, p.17-25. 2013.

KNIPE, M.; HOWLEY; WHELAN, S. *Fields virology. Emerging Viruses: ed.7.* ISBN: 1975112547. Editora : LWW. 2020.

KUNG, J. et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J*, v. 4, n., p.84-91. 2010.

KUO, G. et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*, v. 244, n. 4902, p.362-4.1989.

KWO, P. Y. et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*, v. 376, n. 9742, p.705-16. 2010.

LALKHEN, A. G.; MCCLUSKEY, A. *Statistics V: Introduction to clinical trials and systematic reviews.* *Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* v. 8, n. 4, p.143-146. 2008.

LI, H. C. et al. Production and pathogenicity of hepatitis C virus core gene products. *World J Gastroenterol*, v. 20, n. 23, p.7104-22. 2014.

LIMKETKAI, B. N. et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *JAMA*, v. 308, n. 4, p.370-8. 2012.

MAASOUMY, B.; WEDEMEYER, H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, v. 26, n. 4, p.401-12. 2012.

MANCHIKANTI, L. et al. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: Part 3: Systematic reviews and meta-analyses of randomized trials. *Pain Physician*, v. 12, n.1, p.35-72. 2008.

MCCAULEY, J. A.; RUDD, M. T. Hepatitis C virus NS3/4a protease inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*, v. 30, n., p.84-92. 2016.

MCHUTCHISON, J. G. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*, v. 339, n. 21, p.1485-92. 1998.

MESSINA, J. P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, v. 61, n. 1, p.61-87. 2015.

METHLEY, A. M. et al. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res*, v. 14, n., p.579. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Hepatites Virais. Julho de 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2020>. Acesso em: 02 Janeiro 2021.

- MURAD M.H. et al. Evid Based Med. BMJ. V:21, n. 4, p.125-127. 2016.
Disponível em: <<https://ebm.bmj.com/content/21/4/125>> Acesso: 12 Dezembro 2020.
- OLIVEIRA, C. V. D. E. A. Prevalence of the hepatitis C virus among university employees in São Paulo. Arquivos de Gastroenterologia, v.52, n.1,p.9-13. 2015.
- PAUL, D.; MADAN, V.; BARTENSCHLAGER, R. Hepatitis C virus RNA replication and assembly: living on the fat of the land. Cell Host Microbe, v. 16, n. 5, p.569-79. 2014.
- PEARLMAN, B. M. D. Management of Hepatitis C- Infected Patients after Sustained Virological Response. Clinical Liver Disease, v. 16, n.1, p. 20-24. 2020.
- PETRUZZIELLO, A. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World J Gastroenterol, v. 22, n. 34, p.7824-40. 2016.
- POHC Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol, v. 2, n. 3, p.161-176. 2017.
- REZAEI-ZAVAREH, MS. et al. Combination of Ledipasvir and Sofosbuvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Hepatol, v. 16, n. 2, p. 188-197. 2017.
- RICE, C. M. New insights into HCV replication: potential antiviral targets. Top Antivir Med, v. 19, n. 3, p.117-20. 2011.
- RIBEIRO, JE.; OLIVEIRA, RS.; HALLAL, RC. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Ministério da Saúde. Série A. Normas e Manuais Técnicos, Brasília. 2017
- ROSENBERG, S. Recent advances in the molecular biology of hepatitis C virus. J Mol Biol, v. 313, n. 3, p.451-64. 2001.
- SACKETT, D. L. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ, v. 312, n. 7023, p.71-2. 1996.
- SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. Brazilian Journal of Physical Therapy, v. 11, n.1, p.83-89. 2007.
- PCDT, PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFEÇÕES. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. ed.1º. Brasília. 2019.
- SCHEEL, T. K.; RICE, C. M. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. Nat Med, v.19, n.7, p.837-49. 2013.

- SCHILLIE, S. et al. CDC Recommendations for Hepatitis C screening among adults- United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*, v.69, n. 2, p. 1-17. 2020.
- SCHREIBER, J. et al. Tratamento de um paciente com infecção pelo genótipo 7 do vírus da hepatite C com sofosbuvir e velpatasvir. *Hepatologia*, v.64, n.3, p. 983-5. 2016.
- SHARMA, S. A.; FELD, J. J. Acute hepatitis C: management in the rapidly evolving world of HCV. *Curr Gastroenterol Rep*, v.16, n. 2, p.371. 2014.
- SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, v. 358, p.j4008. 2017.
- SILVA, V. E. A. Overview de revisões sistemáticas – um novo tipo de estudo . Parte II. *São Paulo Med. J.* v.133, n.3, p.206-217. 2015.
- SIMMONDS, P. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, v.42, n.4, p.962-73. 2005.
- SINGH, S.; NAUTIYAL, A.; LOKE, Y. K. Oral direct-acting antivirals and the incidence or recurrence of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Frontline Gastroenterol*, v. 9, n. 4, p.262-270. 2018.
- SMITH, D. B. et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*, v. 59, n. 1, p.318-27. 2014.
- SMITH, D. B. et al. The origin of hepatitis C virus genotypes. *J Gen Virol*, v. 78, p.321-8. 1997.
- SMITH, V. et al. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol*, v.11, n.1, p.15. 2011.
- SONG, F. et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*, v. 338, p.b1147. 2009.
- SPENGLER, U. Direct antiviral agents (DAAs) - A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol Ther*, v. 183, n., p.118-126. 2018.
- STOKES W, et al. The Efficacy and Safety of 12 Weeks of Sofosbuvir and Ledipasvir versus Sofosbuvir, Ledipasvir, and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C, Genotype 1, Who Have Cirrhosis and Have Failed Prior Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 6468309. 2017.
- SULKOWSKI, M. S. et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, v. 8, n. 4, p.212-23. 2011.

- SWAIN, M. G. et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*, v. 139, n. 5, p.1593-601. 2010.
- SWALLOW, E. et al. Daclatasvir and Sofosbuvir Versus Sofosbuvir and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Coinfected with HIV: A Matching-adjusted Indirect Comparison. *Clin Therap.* v. 38, n. 2, p. 404-412. 2016.
- TANAKA, T. et al. A novel sequence found at the 3' terminus of hepatitis C virus genome. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 215, n. 2, p.744-9. 1995.
- TE, H. S.; RANDALL, G.; JENSEN, D. M. Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*, v. 3, n. 3, p.218-25. 2007.
- THOMSON, E. C.; SMITH, J. A.; KLENERMAN, P. The natural history of early hepatitis C virus evolution; lessons from a global outbreak in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *J Gen Virol*, v. 92, n. Pt 10, p.2227-36. 2011.
- UMAN, L. S. R. A. M.-A. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. vv. 20, n. 1, p.57-59, , 2011.
- VERMEHREN, J. et al. Challenges and perspectives of direct antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, v. 69, n.5, p.1178-1187.2018.
- WEBSTER, D. P.; KLENERMAN, P.; DUSHEIKO, G. M. Hepatitis C. *Lancet*, v. 385, n. 9973, p.1124-35. 2015.
- WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*, v. 61, n. 1 Suppl, p.58-68. 2014.
- WHO. GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION. ed. Geneva: World Health Organization, 2019 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>). Acesso em: 01 Outubro 2020.
- WYLES, D. et al. Grazoprevir, ruzasvir, and uprifosbuvir for hepatitis C virus after NS5A treatment failure. *Hepatology*, v. 66, n. 6, p.1794-1804. 2017.
- WANG, X. et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotypes 1–6 infection: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents*, v. 54, n. 6, p. 780-789. 2019.
- Xu, H.Q.; Wang, C.; Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir for Chronic Hepatitis C Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical and Translational Hepatology*, v.8, n.3, p. 267-276. 2020.
- YOSHIDA, E. M. et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology*, v. 61, n. 1, p.41-5. 2015.

ZENG, X. et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *J Evid Based Med*, v. 8, n. 1, p.2-10. 2015.

ZEPATIER, Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda (elbasvir + grazoprevir) Disponível < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351246284201603/> >. 2017. Acesso em: 10 out.2020.

ZOLTOWSKI, A. P. C. et al. Qualidade Metodológica das Revisões Sistemáticas em Periódicos de Psicologia Brasileiros. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, v. 30, n. 1, p. 97-104. 2014.

APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

PubMed = 264 Registros
<p>Telaprevir[TIAB] OR Boceprevir[TIAB] OR Simeprevir[TIAB] OR Sofosbuvir[TIAB] OR Daclatasvir[TIAB] OR Ledipasvir[TIAB] OR Ombitasvir[TIAB] OR Paritaprevir[TIAB] OR ABT-450[TIAB] OR Ritonavir[TIAB] OR Dasabuvir[TIAB] OR Velpatasvir[TIAB] OR Elbasvir[TIAB] OR Grazoprevir[TIAB] OR Voxilaprevir[TIAB] OR Glecaprevir[TIAB] OR Pibrentasvir[TIAB] OR Asunaprevir[TIAB] OR Danoprevir[TIAB] OR Sovaprevir[TIAB] OR Vaniprevir[TIAB] OR MK-7009[TIAB] OR Vedroprevir[TIAB] OR Setrobuvir[TIAB] OR Tegobuvir[TIAB] OR Ravidasvir[TIAB] OR PPI-668[TIAB] OR Odalasvir[TIAB] OR ACH-3102[TIAB] OR Beclabuvir[TIAB] OR BMS-791325[TIAB] OR Narlaprevir[TIAB] OR Yimitasvir[TIAB] OR “direct acting antivirals”[TIAB] AND “Hepatitis C”[TIAB] OR “Hepatitis C”[MH] AND “systematic review”[TIAB] OR “systematic literature review”[TIAB] OR “scoping review”[TIAB] OR “systematic evidence review”[TIAB] OR “systematic evidence synthesis”[TIAB] OR “systematic meta-review”[TIAB] OR “overview”[TIAB] OR “meta-analysis”[TIAB] OR “metanalysis”[TIAB] OR “meta-analyses”[TIAB] OR “meta-analyzes”[TIAB] OR “meta-synthesis”[TIAB] OR “meta-analytical”[TIAB]</p>
Scopus = 190 Registros
<p>TITLE-ABS(Telaprevir OR Boceprevir OR Simeprevir OR Sofosbuvir OR Daclatasvir OR Ledipasvir OR Ombitasvir OR Paritaprevir OR Ritonavir OR Dasabuvir OR Velpatasvir OR Elbasvir OR Grazoprevir OR Voxilaprevir OR Glecaprevir OR Pibrentasvir OR Asunaprevir OR Danoprevir OR Sovaprevir OR Vaniprevir OR Vedroprevir OR Setrobuvir OR Tegobuvir OR Ravidasvir OR Odalasvir OR Beclabuvir OR Narlaprevir OR Yimitasvir OR “direct acting antivirals”) AND TITLE-ABS(“Hepatitis C”) AND TITLE-ABS(“systematic review” OR “scoping review” OR “systematic evidence review” OR “systematic evidence synthesis” OR “systematic meta-review” OR “meta-analysis” OR “metanalysis” OR “meta-analyses” OR “meta-analyzes” OR “meta-synthesis”).</p>

APÊNDICE 2 – ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA APÓS A LEITURA NA ÍNTEGRA E JUSTIFICATIVAS

Autor, ano	Título do artigo	Motivo de exclusão
Caldeira D. et al., 2018	Cardiac Harms of Sofosbuvir: Systematic Review and Meta-Analysis	Estudos contendo Interferon
Westerhoff M, Ahn J, 2018	Chronic Hepatitis C and Direct Acting Antivirals	Desenho do estudo
Wendt A. et. al., 2014	Chronic hepatitis C: future treatment	Desenho do estudo
San Miguel R. et. al., 2014	Cost-effectiveness of protease inhibitor-based regimens for chronic hepatitis C: a systematic review of published	Desenho do estudo
Li G, De Clercq E, 2017	Current therapy for chronic hepatitis C: The role of direct-acting antivirals	Desenho do estudo
Patel P, Malik K, 2016	Cutaneous Adverse Events in Chronic Hepatitis C Patients Treated with New Direct-Acting Antivirals: A Systematic	Estudos com Interferon
Alavian SM, Rezaee-Z MS, 2016	Daclatasvir-based Treatment Regimens for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis	Estudos com Interferon
Liu J, Ma B. et al., 2019	Direct-acting antiviral agents for liver transplant recipients with recurrent genotype 1 hepatitis C virus infection: Systematic review and meta-analysis	Estudo não intervencional
Florian J, et al., 2015	Direct-acting antiviral drugs for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: Interferon free is now.	Estudo não intervencional
Jakobsen JC, et al., 2017	Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C.	Desenho de estudo
Premoli C, Aghemo A, 2016	Directly acting antivirals against hepatitis C virus: mechanisms of action and impact of resistant associated variants.	Desenho de estudo
Tang L. et al., 2016	Dual sofosbuvir and ribavirin therapy for chronic hepatitis C infection	Desenho de estudo
Wang HL. et al., 2017	Effectiveness and safety of daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: Systematic review and meta-analysis	Estudo com interferon
Fathi H. et al., 2017	Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: a large-scale	Estudo com interferon
Gamal N. et al., 2016	Efficacy and Safety of Daclatasvir in Hepatitis C: An Overview	Estudo com Interferon
Mucke MM. et al., 2019	Efficacy and safety of direct-acting antivirals for hepatitis C in the elderly	Estudo não intervencional
Tao T. et al., 2017	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir with and without Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: a meta-analysis	Estudo com interferon
Qu Y. et al., 2017	Efficacy and safety of sofosbuvir-based interferon-free therapies for hepatitis C in liver transplant recipients	Estudo não intervencional
Li G. et. al., 2018	Efficacy and safety of Sofosbuvir-containing regimens in patients co-infected with	Estudo não intervencional

Autor, ano	Título do artigo	Motivo de exclusão
Kong Y , et.al., 2012	Eight weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection	Estudo com interferon
Suwanthawornkul T. et al., 2015	Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naive Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.	Estudo com interferon
Peng Q. et al., 2016	Efficiency and safety of daclatasvir in treatment of chronic hepatitis C: A meta-analysis	Caracteres não romanos
Kowdley KV. et al., 2017	Eight weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection	Estudo não intervencional
Vachon ML, Dieterich DT 2011	The era of direct-acting antivirals has begun: the beginning of the end for HCV?	Tipo de estudo
Membreno FE, Lawitz E, 2011	The HCV NS5B nucleoside and non-nucleoside inhibitors	Tipo de estudo
Yau AH. et al., 2015	Hepatitis C (chronic)	Estudo com interferon
Lontok E., et al., 2015	Hepatitis C virus drug resistance-associated substitutions: State of the art summary	Tipo de estudo
Berden FA. et al., 2017	Identification of the Best Direct-Acting Antiviral Regimen for Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: A Systematic Review and Network Meta-analysis	Estudo não intervencional
Gimeno BV. et al., 2017	Interferon-free therapies for patients with chronic hepatitis C genotype 3 infection: A systematic review	Estudo não intervencional
Ippolito G. et al., 2018	Is there sufficient evidence to repeal three decades of clinical research on chronic hepatitis C	Estudo com interferon
Liao HT. et al., 2017	Ledipasvir + Sofosbuvir for Liver Transplant Recipients with Recurrent Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis	Estudo não intervencional
Yee BE. et al., 2016	Lower response to simeprevir and sofosbuvir in HCV genotype 1 in routine practice compared with clinical trials	Estudo não intervencional
Yang HJ. et al., 2015	Meta-analysis of the efficacy and safety of sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection	Estudo com interferon
Wang H. et al., 2015	Model-based meta-analysis of pharmacokinetics of direct-acting antiviral agents, ledipasvir and sofosbuvir, in healthy subjects and chronic HCV patients	Caracteres não romanos
Perez-Pitarch A. et al., 2016	A model-based meta-analysis of sofosbuvir-based treatments in chronic hepatitis C patients	Estudos com interferon
Dzhambazov S., 2017	A network cost-effectiveness meta-analysis of sofosbuvir/velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus in Bulgaria	Caracteres não romanos
Pecoraro V. et al., 2018	New Direct-Acting Antivirals for the Treatment of Patients with Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials	Estudos contendo Interferon
Lee LY. Et al., 2012	New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence	Estudo com interferon

Autor, ano	Título do artigo	Motivo de exclusão
Xie Y. et al., 2016	Nucleoside Inhibitors of Hepatitis C Virus NS5B Polymerase: A Systematic Review	Desenho de estudo
Morisco F. et al., 2018	Optimization of direct anti-viral agent treatment schedule: Focus on HCV genotype 3	Estudo não intervencional
Singh S. et al., 2018	Oral direct-acting antivirals and the incidence or recurrence of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis	Estudo não intervencional
Hayes CN. et al., 2017	The practical management of chronic hepatitis C infection in Japan - dual therapy of daclatasvir + Asunaprevir	Desenho de estudo
Shahid I. et al., 2018	Real-world challenges for hepatitis C virus medications: a critical overview	Desenho de estudo
Wedemeyer H. et al., 2017	Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+/-dasabuvir+/-ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis	Estudo não intervencional
Wei B. et al., 2018	Real-world effectiveness of sofosbuvir plus ribavirin for chronic hepatitis C genotype 2 in Asia: a systematic review and meta-analysis	Estudo não intervencional
Pogorzelska J. et al., 2016	Real-world experience with ombitasvir/paritaprevir boosted with ritonavir and possibly combined with dasabuvir and ribavirin in HCV infection	Desenho de estudo
Wyles DL, 2017	Resistance to DAAs: When to Look and When It Matters	Desenho de estudo
Degasperi E, Aghemo A, 2014	Sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C: between current evidence and future perspectives	Desenho de estudo
Liao H. et al., 2017	Sofosbuvir in combination with daclatasvir in liver transplant recipients with HCV infection: A systematic review and meta-analysis	Estudo não intervencional
Summers BB. et al., 2014	Sofosbuvir, a novel nucleotide analogue inhibitor used for the treatment of hepatitis C virus	Desenho de estudo
Li M. et al., 2019	Sofosbuvir-based regimen is safe and effective for hepatitis C infected patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis	Estudos com Interferon
Latham NH. et al., 2019	Staying hepatitis C negative: A systematic review and meta-analysis of cure and reinfection in people who inject drugs	Estudo não intervencional
Ji F. et al., 2019	Sustained virologic response to direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis	Estudo não intervencional
Ferreira VL. et al., 2018	Sustained Virological Response in Special Populations with Chronic Hepatitis C Using Interferon-Free Treatments: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Cohort Studies	Estudo não intervencional
Wei B. et al., 2018	Clinical trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for glioblastoma multiforme patients	Estudos com Interferon

Autor, ano	Título do artigo	Motivo de exclusão
Zhu GQ. et al., 2016	Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1	Estudo com interferon
Ji F. et al., 1992	Systematic review with meta-analysis: effectiveness and tolerability of interferon-free direct-acting antiviral regimens for chronic hepatitis C genotype 1 in routine clinical practice in Asia	Estudo não intervencional
Xue W. et al., 2019	A systematic review with meta-analysis: Is ribavirin necessary in sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapies for patients with HCV recurrence after liver transplantation?	Estudo não intervencional
He T. et al., 2017	Systematic review: cost-effectiveness of direct-acting antivirals for treatment of hepatitis C genotypes 2-6	Desenho de estudo
Majumdar A. et al., 2006	Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis	Estudo não intervencional
Cortesi PA. et al., 2008	Systematic review: economic evaluations of HCV screening in the direct-acting antivirals era	Desenho de estudo
Mettikanont P. et al., 2019	Systematic review: epidemiology and response to direct-acting antiviral therapy in genotype 6 chronic hepatitis C virus infection	Estudo não intervencional
Guarino M. et al., 2017	Systematic review: interferon-free regimens for patients with HCV-related Child C cirrhosis	Estudo não controlado
Nguyen NH. et al., 2016	Tolerability and effectiveness of sofosbuvir and simeprevir in the post-transplant setting: systematic review and meta-analysis	Estudo não intervencional
Alavian SM., et al., 2018	Treatment of HCV infection with direct-acting antiviral agents in patients with HIV/HCV co-infection: A systematic	Estudo não intervencional
CADTH Common Drug Reviews, 2014	Sofosbuvir (Sovaldi): Sofosbuvir is Indicated for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (CHC) Infection in Adult Patients with Compensated Liver Disease, Including Cirrhosis. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	Desenho de estudo
CADTH Common Drug Reviews, 2015	In: Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni): For the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (CHC) G1 Infection in Adults. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	Desenho de estudo
CADTH Common Drug Reviews, 2018	Clinical Review Report: Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprevir (Vosevi): (Gilead Sciences Canada, Inc.): Indication: Hepatitis C infection genotype 1 to 6. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	Desenho de estudo
CADTH Common Drug Reviews, 2018	Clinical Review Report: Glecaprevir / Pibrentasvir (Maviret): (AbbVie Corporation): Indication: Hepatitis C genotype 1 to 6. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drug	Desenho de estudo

Autor, ano	Título do artigo	Motivo de exclusão
Gimeno-Ballester V., et al., 2016	Sofosbuvir plus simeprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C: a review of evidence	Estudo não intervencional
Ahmed, 2018	Beclabuvir in combination with asunaprevir and daclatasvir for hepatitis C virus genotype 1 infection: A systematic review and meta-analysis	Estudo com Interferon
Due O T. et al., 2016	Systematic Review with Meta-Analysis: Efficacy and Safety of Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C	Tipo de estudo
Zheng Y X, et al., 2017	Efficacy and safety of direct acting antiviral regimens for hepatitis C virus and human immunodeficiency virus co-infection: systematic review and network meta-analysis	Tipo de estudo
Kunwar. et al., 2018	A fixed-dose combination of ledipasvir and sofosbuvir ± ribavirin for treatment of hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis	Estudo com interferon
Jones CR. et al., 2017	Treatment optimisation for hepatitis C in the era of combination direct-acting antiviral therapy: a systematic review and meta-analysis	Estudo com Interferon
Tatara T. et al., 2016	Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir in chronic hepatitis C patients with HCV genotype 1 infection	Tipo de estudo
Due O. T, et al., 2019	Systematic Review with Meta-Analysis: Efficacy and Safety of Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Genotypes 5 and 6	Estudo com interferon
Falade N.O et al, 2017	Oral direct-acting agent therapy for hepatitis c virus infection: a systematic review	Estudo não intervencional
Mucke M. et. al., 2019	Efficacy and safety of direct-acting antivirals for hepatitis c in the elderly:a systematic review and meta-analysis	Tipo de estudo
Mettikanont P.,2019	Systematic review: epidemiology and response to direct-actin antiviral therapy in genotype 6 chronic hepatitis c virus infection	Estudo não intervencional

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes: Population Intervention Comparator group Outcome

Optional (recommended) Timeframe for follow-up

Yes No

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:

- review question(s)
- a search strategy
- inclusion/exclusion criteria
- a risk of bias assessment

For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:

- a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, *and*
- a plan for investigating causes of heterogeneity
- justification for any deviations from the protocol

Yes Partial Yes No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

- Explanation for including only RCTs
- OR Explanation for including only NRSI
- OR Explanation for including both RCTs and NRSI

Yes No

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):

- searched at least 2 databases (relevant to research question)
- provided key word and/or search strategy
- justified publication restrictions (e.g. language)

For Yes, should also have (all the following):

- searched the reference lists / bibliographies of included studies
- searched trial/study registries
- included/consulted content experts in the field
- where relevant, searched for grey literature
- conducted search within 24 months of completion of the review

Yes Partial Yes No

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include
- OR two reviewers selected a sample of eligible studies *and* achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.

Yes No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies
- OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies *and* achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.

Yes No

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes: provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study

Yes Partial Yes No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- described populations
- described interventions
- described comparators
- described outcomes
- described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- described population in detail
- described intervention in detail (including doses where relevant)
- described comparator in detail (including doses where relevant)
- described study's setting
- timeframe for follow-up

Yes Partial Yes No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from:

- unconcealed allocation, *and*
- lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- allocation sequence that was not truly random, *and*
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

Yes Partial Yes No Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, *and*
- from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- methods used to ascertain exposures and outcomes, *and*
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

Yes Partial Yes No Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

- Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies

Yes No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis</p> <p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.</p> <p><input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p>For NRSI For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis</p> <p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present</p> <p><input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available</p> <p><input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</p> <p><input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</p> <p><input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results</p> <p><input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR</p> <p><input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

