

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Eliminação Global da Hepatite C – o contributo de estratégias a aplicar em idade pediátrica

Ana Luísa Godinho da Fonseca

M

2022



Eliminação Global da Hepatite C – o contributo de estratégias a aplicar em idade pediátrica

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Ana Luísa Godinho da Fonseca

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: luisa-fonseca@hotmail.com

Orientadora: Prof. Doutora Ermelinda Ramalho Santos Silva

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria, no Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico: ermelinda.dca@chporto.min-saude.pt

Coorientadora: Prof. Doutora Esmeralda Emília Gomes Martins

Assistente Hospitalar Graduada Sénior de Pediatria, no Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico: esmeralda.martins@chporto.min-saude.pt

Porto, junho de 2022

**Eliminação Global da Hepatite C – o contributo de estratégias a aplicar em
idade pediátrica**

Estudante:

Ana Luísa Godinho da Fonseca

Orientadora:

Armélinda Ramalho Santos Silva

Coorientadora:

Sandra Pereira

Porto, junho de 2022

Dedicatória

Aos meus pais, por todo o amor, apoio, paciência e motivação demonstrados de forma incondicional desde sempre.

À minha irmã, a minha figura de referência, que apesar de longe, esteve sempre presente ao longo do meu percurso, através dos seus conselhos, ajuda e palavras de encorajamento.

Ao meu João, pela paciência, disponibilidade, compreensão e incentivo dados nos momentos mais difíceis deste percurso.

A todos, sem exceção, o meu mais sincero obrigada.

Agradecimentos

Um especial agradecimento à minha orientadora, Prof. Doutora Ermelinda Ramalho Santos Silva, por ter aceite o pedido de orientação desta dissertação, pela sugestão do tema, que me levou a conhecer e a ganhar interesse pela área da hepatite C na idade pediátrica, e ainda pelo espírito crítico e sugestões, essenciais para a elaboração deste trabalho.

À Prof. Doutora Esmeralda Gomes Martins pela receptividade em participar nesta dissertação como coorientadora.

Resumo

Introdução: A infecção pelo vírus da hepatite C constitui um grave problema de saúde pública a nível mundial. Em 2016, a Organização Mundial da Saúde definiu um conjunto de metas e ações prioritárias, com o objetivo de eliminar a hepatite C como uma ameaça à saúde pública até 2030. Até ao momento, a resposta global para a sua eliminação tem focado essencialmente a população adulta, contudo, para que se possam atingir os objetivos propostos, crianças e adolescentes deverão começar a ser incluídos nas estratégias de combate ao vírus.

Objetivos: Reunir os conhecimentos mais atuais sobre a infecção pelo vírus da hepatite C em idade pediátrica e dissertar sobre as estratégias terapêuticas e preventivas mais adequadas a aplicar nesta faixa etária e que possam contribuir para a eliminação global do vírus.

Metodologia: Pesquisa de artigos científicos preferencialmente publicados nos últimos 6 anos, em língua inglesa, em revistas indexadas na base de dados eletrónica PUBMED. A pesquisa foi efetuada com base nas palavras-chave e foi dada preferência a artigos de investigação originais. Foram também incluídos artigos de revisão, bem como documentos emitidos por sociedades científicas e entidades governamentais de saúde.

Desenvolvimento: Devido à atual epidemia de consumo de opióides, a prevalência da hepatite C na idade pediátrica tem vindo a aumentar. A transmissão vertical constitui a principal via de infecção durante a infância, pelo que o rastreio universal do vírus durante a gravidez é uma estratégia preventiva que adquire especial relevância. Além disto, é crucial assegurar o seguimento e tratamento adequados das grávidas infetadas, bem como dos seus filhos expostos ao vírus. Nos adolescentes, os comportamentos de risco constituem uma via de transmissão importante, pelo que a criação de programas de redução de riscos e minimização de danos é fundamental. Além disso, é necessário simplificar o algoritmo de diagnóstico e aumentar a educação da população sobre a infecção. Dado o número crescente de crianças refugiadas, é urgente a implementação de programas de rastreio e tratamento específicos para esta população. Nos países em desenvolvimento, a transmissão iatrogénica ainda ocorre com frequência, o que poderá ser evitado através da aplicação rigorosa de medidas preventivas. Atualmente já se encontram aprovados esquemas com antivirais de ação direta altamente eficazes, seguros e bem tolerados em crianças a partir dos 3 anos, no entanto, é necessário garantir um acesso mais equitativo a estes regimes terapêuticos à escala global e assegurar a distribuição das formulações pediátricas.

Conclusão: A ausência de uma vacina constitui um importante obstáculo à eliminação global do vírus, já que mesmo após a cura continua a haver risco de reinfeção. No entanto, a existência de

um tratamento altamente seguro e eficaz, em conjunto com a implementação de estratégias de rastreio e prevenção adequadas, tornam realística a meta da eliminação global deste vírus.

Palavras-chave: Hepatite C; Eliminação; Antivirais de ação direta; Estratégias terapêuticas; Estratégias preventivas; Crianças; Adolescentes.

Abstract

Introduction: Hepatitis C virus infection is a serious worldwide public health concern. In 2016, the World Health Organization defined a set of aims and priority actions, with the goal of eliminating hepatitis C as a public health threat by 2030. So far, the global response to its elimination has focused mainly on the adult population. However, in order to achieve the proposed objectives, children and adolescents should start to be included in strategies to fight the virus.

Objectives: Gather the most current knowledge about hepatitis C virus infection in pediatrics and discourse on the most appropriate therapeutic and preventive strategies to be applied in this age group and which can contribute to the global elimination of the virus.

Methodology: We have search for scientific research articles preferably published in the last 6 years, written in English and in journals indexed in the electronic database PUBMED. The search was carried out by using the keywords and preference was given to original research articles. Review articles, as well as documents issued by scientific societies and governmental health entities, were also included.

Development: Due to the current opioid consumption epidemic, the prevalence of hepatitis C in pediatric age has been increasing. Vertical transmission is the main route of infection during childhood. Therefore, universal screening for the virus during pregnancy is a relevant preventive strategy. In addition, it is crucial to ensure adequate follow-up and treatment of infected pregnant women, as well as their children exposed to the virus. In adolescents, risk behaviors are an important route of transmission and consequently, the creation of harm reduction programs are essential. Furthermore, it is necessary to simplify the diagnostic algorithm and increase public education about the infection. Due to the growing number of refugee children, it is urgent to implement specific screening and treatment programs for this population. In developing countries, iatrogenic transmission still occurs frequently, which can be avoided through rigorous application of preventive measures. Currently, highly effective, safe and well-tolerated direct-acting antivirals regimens are already approved in children aged 3 years and older. However, it is necessary to ensure more equitable access to these therapeutic regimens on a global scale and guarantee the distribution of pediatric formulations.

Conclusion: The absence of a vaccine is a major obstacle to the global elimination of the virus, since even after cure, there is still a risk of reinfection. However, the existence of a safe and highly effective treatment, together with the implementation of adequate screening and prevention strategies, makes the global elimination of this virus a realistic goal.

Keywords: Hepatitis C; Elimination; Direct-acting antivirals; Therapeutic strategies; Prevention strategies; Children; Adolescents.

Lista de Abreviaturas

AAD – Antivirais de ação direta

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists

ALT – Alanina aminotransferase

APASL – Asian Pacific Association for the Study of the Liver

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CHC – Carcinoma hepatocelular

EASL – European Association for the Study of the Liver

EMA - European Medicines Agency

ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

EUA – Estados Unidos da América

FDA – U.S. Food and Drug Administration

IFN-PEG – Interferão peguilado

NASPGHAN – North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

OMS – Organização Mundial da Saúde

RBV - Ribavirina

RNA – Ácido ribonucleico

RVS – Resposta virológica sustentada

RVS12 – Resposta virológica sustentada às 12 semanas

SMFM – Society for Maternal-Fetal Medicine

UNICEF – United Nations International Children's Emergency Fund

USPSTF – United States Preventive Services Task Force

VHB – Vírus da hepatite B

VHC – Vírus da hepatite C

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
Abstract	iv
Lista de Abreviaturas.....	vi
Lista de Tabelas	viii
Lista de Figuras.....	ix
I. Introdução.....	1
II. Objetivos	2
III. Metodologia	2
IV. Desenvolvimento	3
1. Epidemiologia.....	3
2. História natural da doença.....	4
3. Manifestações clínicas.....	6
4. Diagnóstico e rastreio	6
5. Estratégias preventivas	8
5.1 Transmissão vertical.....	8
5.2 Transmissão horizontal	11
5.3 Vacina – existe perspectiva futura?.....	15
6. Estratégias terapêuticas.....	16
V. Conclusão.....	20
Apêndice.....	22
Bibliografia	26

Lista de Tabelas

Tabela I – Regimes terapêuticos com AAD aprovados pela EMA e FDA na idade pediátrica.....	22
Tabela II – Recomendações internacionais para o tratamento da hepatite C na idade pediátrica.	23

Lista de Figuras

Figura 1 – Constituição do VHC e alvos moleculares dos AAD.....	25
------------------------------------------------------------------------	----

I. Introdução

Em 1989, o vírus da hepatite C (VHC), até então designado por “vírus da hepatite não A e não B”, foi pela primeira vez identificado como o agente responsável pela epidemia de hepatites pós-transfusionais silenciosas.¹ É um vírus que pertence à família *Flaviviridae* e ao gênero *Hepacivirus*,² sendo composto por uma cadeia única de ácido ribonucleico (RNA), de polaridade positiva e com 9600 pares de bases.¹ A molécula de RNA possui uma única região em cadeia simples, que constitui o quadro de leitura – *open reading frame*, onde se encontra a informação codificante de uma poliproteína com 3011 aminoácidos.¹ Essa poliproteína, após sofrer proteólise, origina três proteínas estruturais (proteína core e glicoproteínas E1 e E2) e sete proteínas não estruturais, das quais duas são importantes para a produção dos viriões (p7 e NS2) e as restantes cinco são necessárias para a formação do complexo de replicação viral citoplasmático (NS3, NS4A, NS4B, NS5A, e NS5B) (Figura 1).³

O VHC apresenta uma grande variabilidade genética tendo já sido identificados sete genótipos distintos, cujas sequências nucleotídicas de cada um diferem entre si, em pelo menos, 30%.² Por sua vez, os genótipos 1 a 4 e 6 contêm vários subtipos, enquanto que o genótipo 7 tem dois subtipos e o genótipo 5 possui apenas um.² Mais recentemente, um oitavo genótipo foi identificado em quatro pacientes provenientes do Punjab, Índia, atualmente residentes no Canadá.² A nível mundial o genótipo 1 é o mais prevalente (44% de todas as infeções), seguido pelo genótipo 3 (25%) e pelo genótipo 4 (15%),⁴ sendo que a distribuição geográfica de cada um dos genótipos é muito variável.^{2,4}

Atualmente, a infeção pelo VHC é uma das principais causas de doença hepática crónica⁴⁻⁶ e constitui um grave problema de saúde pública, sendo que em 2015 estimou-se uma prevalência global de 1%, o que corresponde a 71 milhões de pessoas infetadas.^{4,6} Além disso, nesse mesmo ano foram estimadas 399.000 mortes por VHC e cerca de 1,75 milhões de novas infeções em todo o mundo.⁶

A identificação de proteínas que constituem o complexo de replicação do VHC, que é crucial no seu ciclo de vida, permitiu o desenvolvimento de novos fármacos no tratamento da hepatite C, designados por antivirais de ação direta (AAD), que têm como principal alvo as proteínas não estruturais NS3/4A, NS5A ou NS5B.³ A implementação generalizada, desde 2014, de novos regimes terapêuticos orais com AAD, altamente eficazes, seguros e bem tolerados, veio revolucionar o tratamento da hepatite C.^{3,7,8} Em 2016 a Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou a sua primeira Estratégia Global do Setor da Saúde sobre Hepatites Virais, definindo um conjunto de metas e ações prioritárias, com o objetivo de eliminar a hepatite viral, nomeadamente a hepatite

C, como uma ameaça à saúde pública até 2030.⁹ A OMS definiu eliminação como uma redução de 90% em novas infecções crônicas e uma redução de 65% na mortalidade.⁹

Até ao momento, a resposta global para a eliminação da hepatite C, tem-se focado essencialmente na população adulta, com intensificação do rastreio e tratamento da infecção nesta faixa etária.¹⁰ Desde 2017 que se encontram aprovados esquemas terapêuticos com AAD na idade pediátrica,⁸ contudo, e em comparação com o que se observa nos adultos, pouca atenção se tem dado ao desenvolvimento de estratégias de rastreio, tratamento e prevenção da hepatite C nas crianças e adolescentes.^{8,10} Tal deve-se, em parte, à falta de dados relativos à infecção pelo VHC na idade pediátrica que auxiliem na elaboração de políticas e normas de orientação clínica nesta faixa etária.⁸ Para que se possam atingir os objetivos propostos pela OMS, este paradigma deverá ser alterado, sendo que crianças e adolescentes deverão começar a ser incluídos nas estratégias globais, nacionais e regionais de combate ao VHC.^{8,11}

II. Objetivos

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo reunir os conhecimentos mais atuais sobre a infecção pelo VHC em idade pediátrica e dissertar sobre as estratégias terapêuticas e preventivas mais adequadas a aplicar nesta faixa etária e que possam contribuir para a eliminação global do VHC.

III. Metodologia

Revisão bibliográfica narrativa (não sistemática) de artigos científicos preferencialmente publicados nos últimos 6 anos (janeiro 2015 a dezembro 2021), em língua inglesa, em revistas indexadas na base de dados eletrónica PUBMED. A pesquisa foi efetuada com base nas seguintes palavras-chave: *“hepatitis C”*; *“elimination”*; *“direct-acting antivirals”*; *“therapeutic strategies”*; *“prevention strategies”*; *“children”*; *“adolescents”*. Foram selecionados artigos publicados em revistas com elevado fator de impacto ($FI \geq 2.0$) e foi dada preferência a artigos de investigação originais. Foram também consultados e incluídos artigos de revisão, bem como documentos emitidos por sociedades científicas e entidades governamentais de saúde. Da literatura selecionada foram ainda retiradas referências bibliográficas consideradas pertinentes para a elaboração desta revisão.

Excecionalmente foram incluídos artigos anteriores ao período acima referido, quando o seu conteúdo foi considerado de especial relevância para o enquadramento do tema. Assim, foram citadas, no total, 125 referências bibliográficas, tendo-se utilizado o programa Mendeley® para a organização das mesmas.

IV. Desenvolvimento

1. Epidemiologia

O VHC apresenta uma grande variabilidade genética, tendo já sido identificados 8 genótipos, com distribuição geográfica muito variável.² O genótipo 1 predomina na Europa, América Latina, América do Norte e Australásia, enquanto que o genótipo 3 é mais comum na Ásia, em particular no Sul Asiático.¹² O genótipo 4 é frequente no Norte de África e no Médio Oriente, o que se deve à alta prevalência deste mesmo genótipo no Egito.¹² O padrão de distribuição geográfica dos diferentes genótipos parece ser semelhante na idade adulta e pediátrica.^{1,13}

Estudos sobre a prevalência do VHC em adultos encontram-se amplamente publicados, no entanto, a prevalência da doença na idade pediátrica encontra-se ainda pouco documentada e estabelecida.^{8,14,15} Schmelzer *et al* elaboraram um estudo que estimou que em 2018 a prevalência global do vírus na população com menos de 18 anos seria de 0,13%, o que corresponde a 3,26 milhões de crianças e adolescentes infetados em todo o mundo.¹⁵ Paquistão, China, Índia e Nigéria são responsáveis por 51% do número total de infeções nesta faixa etária.¹⁵ Neste mesmo estudo, também se constatou que, em todos os países e territórios, a prevalência do VHC aumenta com a idade, o que provavelmente se deve a uma exposição cumulativa e crescente a fatores de risco ao longo do tempo.¹⁵ Apesar de tudo, a verdadeira prevalência do VHC na idade pediátrica pode estar a ser subestimada,^{1,3,8,13} já que em alguns países apenas uma pequena fração das crianças expectáveis de estarem infetadas, estão a ser diagnosticadas.¹³ Um exemplo disso são os Estados Unidos da América (EUA), onde as atuais práticas de rastreio e diagnóstico permitiram que apenas 4,9% dos casos esperados nesta faixa etária fossem identificados.¹⁶

Em Portugal, e de acordo com o Inquérito Serológico Nacional 2015-2016,¹⁷ a seroprevalência estimada para o VHC é de 0,3%. No entanto, este estudo epidemiológico apenas incluiu indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, pelo que a prevalência da infeção na população pediátrica portuguesa é desconhecida.

Antes de 1992, as transfusões sanguíneas constituíam a principal via de transmissão da hepatite C na idade pediátrica¹⁸, contudo, a implementação de práticas de rastreio para o VHC nos bancos de sangue, tornaram este modo de aquisição da doença menos relevante.^{1,8,13,18} Como consequência disso, atualmente, a transmissão vertical constitui a principal via de aquisição da infeção na infância.^{1,8,14,18} A transmissão mãe-filho pode ocorrer durante o período intrauterino, periparto ou pós-parto, sendo que a maioria dos casos ocorre no período periparto.¹⁹ O risco de transmissão vertical é superior quando existe uma carga viral materna elevada ou quando há coinfeção com o

vírus da imunodeficiência humana (VIH).^{20,21} De facto, num estudo realizado constatou-se que a taxa de transmissão vertical em mulheres monoinfetadas com o VHC foi de 5,8%, enquanto que em mulheres co-infetadas com o VHC e VIH foi de 10,8%.²⁰ O maior risco de transmissão em mulheres co-infetadas com o VIH, provavelmente será secundário a uma maior carga viral do VHC, devido à imunodeficiência subjacente nestas pacientes.^{18,20} Outros fatores de risco implicados na transmissão perinatal da hepatite C incluem procedimentos invasivos intraparto, tais como colheita de sangue do couro cabeludo fetal ou colocação de elétrodos no escalpe fetal, episiotomia, rutura prolongada de membranas, maior duração do trabalho de parto e feto do sexo feminino.^{21,22}

Em vários países desenvolvidos, em particular nos EUA, a prevalência da infeção pelo VHC nas mulheres em idade fértil tem vindo a aumentar, o que tem sido associado à atual epidemia de consumo de opióides que se vive no país e ao conseqüente aumento do consumo de drogas injetáveis.²³⁻²⁵ Tal, tem gerado preocupações relativamente ao número crescente de mulheres grávidas infetadas com o VHC e ao potencial aumento do risco da transmissão vertical.^{23,25} Dados mais recentes relativos aos EUA, mostram que a infeção pelo VHC aumentou 36% nas mulheres em idade fértil, 39% nas grávidas e 13% nas crianças, entre o ano de 2011 e de 2016.²⁶

Nos países desenvolvidos também se tem verificado um crescente número de casos em adolescentes que adquirem a infeção através do consumo de drogas injetáveis.²⁷ Entre 2006 e 2012, nos EUA, observou-se um aumento de 37% na taxa de internamentos de crianças com hepatite C.²⁸ A maioria dos doentes internados eram adolescentes, dos quais um terço possuía uma perturbação por uso de substâncias.²⁸ Também se constatou que, durante este período de tempo, a prevalência do uso de substâncias entre crianças infetadas com o VHC aumentou de 25% para 41%.²⁸

Outras vias de transmissão a considerar, em particular nos adolescentes, são os comportamentos sexuais de alto risco, sobretudo entre homens que fazem sexo com homens, ou a realização de tatuagens em locais sem regulamentação.⁸

Nos países em desenvolvimento a transmissão iatrogénica constitui uma via de infeção importante, especialmente em crianças que realizam hemodiálise, transfusões sanguíneas ou que são submetidas a procedimentos cirúrgicos.^{8,11} Práticas tradicionais, tais como a circuncisão ou a escarificação, constituem outro modo de transmissão do VHC nestes países.¹⁴

2. História natural da doença

A compreensão acerca da história natural da hepatite C na idade pediátrica é limitada, devido à falta de estudos prospetivos de longo prazo realizados nesta faixa etária.^{8,18} Apesar de tudo, estima-

se que após a aquisição vertical do VHC, entre 25% a 40% das crianças infetadas eliminem espontaneamente o vírus nos primeiros anos de vida.^{1,8,13,18,29} Adicionalmente, é expectável que 6% a 12% das crianças, que não conseguiram eliminar o vírus durante este período, o façam antes de atingirem a idade adulta.^{1,8,13} As taxas de depuração viral espontânea na idade pediátrica são superiores às reportadas na idade adulta, na qual se estima que apenas 20% dos infetados eliminem espontaneamente o vírus.^{1,13}

A depuração espontânea do VHC é mais frequente em crianças que apresentam níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) mais elevados durante os dois primeiros anos de vida, o que sugere que um maior efeito citolítico seja secundário a uma resposta imune mais vigorosa.³⁰⁻³² Outro fator que interfere com a eliminação espontânea do vírus é o polimorfismo rs 12979860 situado a montante do gene da interleucina 28B, no cromossoma 19. Estudos demonstraram que crianças com o polimorfismo rs 12979860 C/C têm maior probabilidade de apresentarem uma depuração viral espontânea do que aquelas com o polimorfismo C/T ou T/T.^{33,34} A interleucina 28B é um dos três interferões lambda que constitui o grupo dos interferões tipo III, que induzem atividade antiviral e suprimem a replicação do VHC através da ativação da via JAK-STAT.³³ Apesar de o mecanismo subjacente ainda permanecer desconhecido, é expectável que variações nos genes envolvidos na resposta imune contra o vírus influenciem a capacidade de eliminação espontânea do mesmo.³³ Fatores virais também parecem estar implicados, já que se verificou uma maior depuração do vírus nas crianças infetadas com o genótipo 3.³¹ Finalmente, também se constatou que crianças co-infetadas com o VHC e VIH apresentam taxas de eliminação espontânea do VHC menores.³⁵

As crianças que não conseguem eliminar espontaneamente o vírus, e que acabam por desenvolver hepatite C crónica, tendem a ter um curso da doença mais indolente do que os adultos.^{1,8,14} De facto, constatou-se que a histologia hepática da maioria das crianças infetadas é praticamente normal após mais de duas décadas de infeção.^{14,18} No entanto, um estudo retrospectivo, realizado no Reino Unido e que incluiu 1049 crianças com hepatite C crónica, demonstrou que 32% dos infetados desenvolveu cirrose, em média, 33 anos após a aquisição da infeção.³⁶ Curiosamente, os doentes que adquiriram o VHC no período perinatal desenvolveram doença hepática numa idade mais precoce do que os restantes.³⁶

Apesar de raros, têm sido descritos casos de cirrose, incluindo de cirrose descompensada, e ainda de carcinoma hepatocelular (CHC) durante a infância.^{1,8,13,14,18,29,31} Existem alguns fatores, tais como, obesidade, esteatose hepática, diabetes mellitus,³⁷ doenças hemato-oncológicas com sobrecarga

de ferro, coinfeção com o VIH ou o vírus da hepatite B (VHB)³⁸ e consumo excessivo de álcool,^{36,39} que parecem acelerar a progressão da doença.

3. Manifestações clínicas

A hepatite C aguda na idade pediátrica é geralmente assintomática.¹³ As crianças que não conseguem eliminar o vírus e que acabam por desenvolver hepatite C crónica, tendem a manter-se assintomáticas durante a infância,^{1,13,14} embora sintomas ligeiros e inespecíficos, tais como fadiga, anorexia, náuseas, vómitos ou dor abdominal tenham sido relatados.^{1,29} Num estudo multicêntrico, prospetivo, europeu, que incluiu 266 crianças com transmissão vertical da hepatite C, o sinal ou sintoma mais comum foi a hepatomegalia, reportado em apenas 10,4% dos casos.⁴⁰ Bioquimicamente, a maioria das crianças infetadas, apresenta-se com níveis séricos de ALT persistentemente ou ocasionalmente aumentados.^{40,41}

As manifestações extra-hepáticas da infeção pelo VHC encontram-se bem documentadas na população adulta,²⁹ o que contrasta com o que se verifica na população pediátrica.⁸ A ocorrência de tais manifestações em idade pediátrica parece ser rara,²⁸ contudo, encontram-se documentados na literatura casos de hipotiroidismo subclínico não autoimune,⁴² glomerulonefrite membranoproliferativa,⁴³ crioglobulinémia,³¹ produção de autoanticorpos órgão-não-específicos, tais como anticorpos antinucleares, antimúsculo liso ou anti-fígado-rim microssomal tipo 1,³¹ e síndrome de opsoclonus-mioclonus⁴⁴ associados à infeção crónica do VHC em crianças e adolescentes.

A infeção pelo VHC em idade pediátrica tem sido associada a uma redução da qualidade de vida e do funcionamento psicossocial.^{45,46} Além disso, também se demonstrou que a hepatite C exerce um efeito negativo no funcionamento cognitivo das crianças, nomeadamente no vocabulário, compreensão, raciocínio visual abstrato, raciocínio quantitativo, memória de curto prazo e ainda no quociente de inteligência.⁴⁷

4. Diagnóstico e rastreio

Nas crianças com mais de 18 meses, os critérios de diagnóstico de infeção pelo VHC são iguais aos da população adulta.⁴⁸ Numa primeira fase, a OMS recomenda a realização de um teste serológico (teste de diagnóstico rápido ou técnicas de imunoensaio), que permite a deteção de uma infeção ativa ou passada.⁴⁸ Na presença de um resultado reativo de pesquisa de anticorpos anti-VHC, a OMS recomenda, de seguida, a realização de um teste molecular de ácido nucleico, quantitativo ou qualitativo, para a deteção de RNA viral, sendo este o método preferencial para a deteção de uma infeção ativa.⁴⁸ Um teste de pesquisa do antigénio core do VHC (p22), pode também ser efetuado

em alternativa ao teste molecular de ácido nucleico.⁴⁸ O diagnóstico de hepatite C crónica é confirmado quando o RNA do VHC permanece detetável durante mais de 6 meses.²⁹

Nas crianças com aquisição perinatal da infeção, os anticorpos maternos anti-VHC podem persistir na circulação até aos 18 meses.^{1,48} Em contrapartida, a produção de anticorpos pelo próprio lactente inicia-se imediatamente após a infeção.¹ No entanto, não é possível distinguir os anticorpos produzidos pela criança dos anticorpos maternos transplacentares,¹ pelo que os testes serológicos têm um papel limitado durante os primeiros 18 meses de vida.^{29,48} Assim sendo, a confirmação de infeção pelo VHC, em crianças com menos de 18 meses, só poderá ser efetuada através da deteção de RNA viral.⁴⁸

À semelhança da OMS, algumas sociedades científicas, nomeadamente a American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD),⁴⁹ a European Association for the Study of the Liver (EASL)⁵⁰ e a North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN)¹ recomendam que o diagnóstico da hepatite C, usando como teste inicial a pesquisa de anticorpos anti-VHC, só seja efetuado a partir dos 18 meses. No entanto, a NASPGHAN¹ e a AASLD⁴⁹ referem que nas crianças com menos de 18 meses, poder-se-á considerar a pesquisa de RNA viral a partir dos 2 meses de idade, contudo, o momento ideal para a realização deste teste é desconhecido. A AASLD⁴⁹ recomenda ainda que nas crianças anti-VHC positivas após os 18 meses, a confirmação de hepatite C crónica, através da pesquisa de RNA viral, apenas seja realizada a partir dos 3 anos. Tal recomendação, poderá ser justificada pelo facto de ainda não existirem AAD aprovados em crianças com menos de 3 anos e, também, porque durante os primeiros anos de vida pode ocorrer depuração viral espontânea.⁴⁹

A OMS,⁴⁸ bem como outras sociedades científicas,^{1,49,50} recomendam que todas as crianças nascidas de mulheres infetadas com o VHC sejam testadas. A AASLD⁴⁹ e a NASPGHAN¹ especificam ainda que os irmãos de crianças com hepatite C crónica, transmitida por via vertical, devem também ser testados, se nascidos da mesma mãe. A OMS⁴⁸ recomenda igualmente o rastreio de adolescentes pertencentes a grupos de alto risco, nomeadamente aqueles que são provenientes de zonas com maior prevalência do VHC, e ainda aqueles com comportamentos de risco para a infeção, tal como o consumo de drogas endovenosas. A testagem de crianças e adolescentes com suspeita clínica de infeção é também recomendada pela OMS.⁴⁸ Nem a European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN),¹⁴ nem a Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)⁵¹ emitiram, até ao momento, qualquer recomendação relativa ao diagnóstico e rastreio da hepatite C na idade pediátrica.

Atualmente, existem vários esquemas com AAD pangenotípicos aprovados nos adultos, o que diminui a necessidade de genotipagem do VHC, para orientação da terapêutica.⁵² Apesar de tudo, a genotipagem poderá ser ainda necessária na idade pediátrica,⁵² já que existem menos esquemas pangenotípicos aprovados nesta faixa etária.

5. Estratégias preventivas

5.1 Transmissão vertical

Atualmente, a transmissão vertical constitui o principal modo de aquisição da hepatite C em idade pediátrica^{1,8,14,18} e, nos últimos anos, verificou-se que a prevalência da infeção em mulheres em idade fértil tem vindo a aumentar.²³⁻²⁵ A prevenção da transmissão vertical do VHC, requer que se intervenha no momento ideal e da forma mais eficaz nas mulheres em risco de expor os seus filhos à infeção.¹ Por outro lado, a gravidez é um momento único no ciclo de vida da mulher, durante o qual a grávida tem maior contacto e acesso mais imediato aos serviços e cuidados de saúde.^{3,53} Por todos estes motivos, o rastreio universal do VHC durante a gravidez assume particular importância na prevenção da transmissão vertical da infeção. Tal, permite a identificação de grávidas com hepatite C crónica e, conseqüentemente, dos seus filhos em risco, desenvolvimento e implementação de estratégias preventivas, estabelecimento de um plano de cuidados de saúde a longo prazo e, ainda, tratamento da mulher e da criança.³ O rastreio da hepatite C durante a gravidez deve também constituir uma oportunidade de educação materna acerca dos fatores de risco associados à transmissão do vírus.^{49,54,55}

Apesar de tudo, num estudo que analisou planos estratégicos nacionais e/ou normas de orientação clínica para o VHC, dos Estados-membros da OMS, constatou-se que a maioria (74%) dos 122 países com políticas nacionais disponíveis, não possuía qualquer recomendação para o rastreio da hepatite C durante a gravidez. Também se observou que dos 32 países que apresentavam recomendações específicas para mulheres grávidas, 19 recomendavam o rastreio universal e os restantes 13 países recomendavam o rastreio apenas nas mulheres com suspeita clínica de infeção ou com fatores de risco.¹⁰ De facto, apesar de o rastreio universal do VHC na grávida aumentar a possibilidade de diagnóstico, tratamento e seguimento das mulheres infetadas e das crianças em risco,^{3,56} esta prática ainda não se encontra amplamente generalizada, sendo que muitos países mantêm a estratégia do rastreio pré-natal seletivo, baseado no risco.^{10,18,56} Esta última estratégia de testagem tem sido considerada ineficaz, já que algumas mulheres não revelam ou desconhecem risco de exposição prévia e os fatores de risco para a infeção nem sempre são questionados ou totalmente explorados.⁵⁷

Vários estudos realizados demonstram que o rastreio universal da hepatite C na gravidez é custo-efetivo.⁵⁷⁻⁵⁹ Neste sentido, e tendo em conta todos os benefícios do rastreio universal já referidos, a EASL⁵⁰ recomenda, atualmente, a testagem de todas as mulheres grávidas, como parte da estratégia para a eliminação global do VHC. Também nos EUA, várias sociedades científicas já recomendam o rastreio universal durante a gravidez, como é o caso da AASLD,⁴⁹ da United States Preventive Services Task Force (USPSTF)⁶⁰ (recomenda o rastreio em todas as mulheres grávidas a partir dos 18 anos) e do Centers for Disease Control and Prevention (CDC),⁵⁵ sendo que este último exclui da sua recomendação locais onde a prevalência da infeção seja inferior a 0,1%. Muito recentemente, a Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)⁶¹ atualizou as suas diretrizes, passando igualmente a recomendar o rastreio pré-natal universal da hepatite C. O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)⁵⁴ encontra-se ainda em processo de atualização das suas orientações, mas num futuro próximo irá também recomendar a testagem do VHC em todas as grávidas. Curiosamente, a OMS⁴⁸ ainda mantém a recomendação do rastreio seletivo, aconselhando a testagem apenas nas mulheres com fatores de risco, ou, que sejam provenientes de regiões com alta endemicidade do vírus.

O momento ideal para o rastreio pré-natal da hepatite C ainda não se encontra definido,⁵⁵ sendo que a SMFM⁶¹ afirma que o período para o fazer é arbitrário. Apesar de tudo, a EASL⁵⁰ refere que este deve ser efetuado nos estádios iniciais da gestação e a AASLD⁴⁹ recomenda a sua realização na primeira consulta pré-natal. Tais recomendações baseiam-se no facto de que o diagnóstico numa fase mais precoce da gravidez, permitirá um encaminhamento mais adequado tanto da mulher, como da criança em risco.^{49,50}

Um outro aspeto importante na prevenção da transmissão vertical é o seguimento apropriado das grávidas infetadas, bem como dos seus filhos expostos ao vírus. Infelizmente, mesmo quando a infeção materna pelo VHC é diagnosticada, a maioria dessas crianças continua a não ser testada.^{62,63} No estudo anteriormente referido que analisou os planos estratégicos nacionais e/ou as normas de orientação clínica dos Estados-membros da OMS para o VHC, apenas 34% dos países possuíam recomendações relativas à testagem de crianças nascidas de mulheres com hepatite C.¹⁰ Sendo assim, as atuais práticas de rastreio destas crianças parecem ser inadequadas ou mesmo inexistentes, pelo que é crucial a criação de estratégias e políticas de testagem, bem como de seguimento para as mesmas. É fundamental que as crianças expostas ao VHC sejam identificadas de forma sistemática, para que possam receber aconselhamento, acompanhamento e tratamento adequados.¹⁰

Relativamente à via de parto, Cottrell *et al* publicaram uma revisão sistemática, que incluiu 18 estudos observacionais que analisaram a associação entre o tipo de parto, as estratégias na gestão do trabalho de parto ou a amamentação, com o risco da transmissão vertical do VHC.⁶⁴ Nesta revisão, não foi encontrada uma clara associação entre o tipo de parto (vaginal vs. cesariana) e o risco de transmissão.⁶⁴ De facto, este estudo concluiu que nenhuma intervenção foi claramente eficaz na redução da transmissão vertical.⁶⁴ Tendo em conta estes achados, a infeção pelo VHC não deve constituir, por si só, uma indicação para cesariana.^{55,61} No entanto, procedimentos invasivos, tais como a monitorização fetal interna ou a rutura artificial precoce de membranas, devem ser evitados, dado o potencial aumento do risco da transmissão fetal nestas situações.^{49,61}

No que diz respeito à amamentação, a revisão sistemática, elaborada por Cottrell *et al*, também não encontrou uma associação significativa entre o aleitamento materno e o risco de transmissão do VHC para o lactente.⁶⁴ Por este motivo, a amamentação nas mulheres com hepatite C não é contraindicada,^{1,49-51,61,65} exceto quando os mamilos se encontram com fissuras ou hemorragia^{49,50,61,65} e no caso de coinfeção com o VIH.^{1,49}

O risco de transmissão vertical do VHC é superior quando existe uma carga viral materna elevada.²¹ Como tal, é expectável que a supressão da virémia durante a gravidez, previna a transmissão mãe-filho.¹¹ No entanto, devido à falta de estudos em humanos que assegurem a segurança e eficácia dos AAD em grávidas com hepatite C, o tratamento da infeção durante a gravidez não é atualmente recomendado.^{1,49,50,52,61} Apesar de tudo, a EASL⁵⁰ e a AASLD⁴⁹ referem que a terapêutica em mulheres grávidas poderá ser considerada caso-a-caso, após uma discussão com a doente acerca dos potenciais riscos e benefícios da mesma. A EASL⁵⁰ e a SMFM⁶¹ acrescentam também que nos casos em que ocorra uma gravidez durante o tratamento com AAD, a continuação da terapêutica poderá ser considerada.

A existência de um tratamento eficaz e seguro durante a gestação teria a vantagem não só de curar a infeção materna, como também de prevenir a transmissão vertical.^{8,66} Tendo em conta que os regimes terapêuticos com AAD são eficazes, seguros, bem tolerados e têm uma curta duração,^{1,3,7,8} é necessária uma investigação mais aprofundada acerca destes fármacos na gravidez.^{1,3} Um estudo farmacocinético de fase 1, realizado nos EUA, analisou o efeito do ledipasvir/sofosbuvir em 9 grávidas infetadas com o genótipo 1 do VHC, bem como nos seus filhos.⁶⁷ O tratamento com este fármaco durou 12 semanas e foi iniciado entre as 23 e as 24 semanas de gestação.⁶⁷ Os resultados obtidos, demonstraram que o ledipasvir/sofosbuvir era eficaz, seguro e bem tolerado na gravidez.⁶⁷ Outro estudo, realizado na Índia, também avaliou o efeito do ledipasvir/sofosbuvir em 15 mulheres grávidas.⁶⁸ A terapêutica com este fármaco foi iniciada durante o 2º ou o início do 3º trimestre e

teve uma duração de 12 semanas.⁶⁸ Uma vez mais, o ledipasvir/sofosbuvir demonstrou ser seguro, eficaz e bem tolerado durante a gestação, já que todas as doentes atingiram critérios de cura para a infeção e nenhuma reação adversa grave foi documentada.⁶⁸ Finalmente, um estudo retrospectivo, realizado no Egito, avaliou o impacto do regime terapêutico pangenotípico com sofosbuvir/daclatasvir, em 7 mulheres com hepatite C crónica, que engravidaram acidentalmente durante o tratamento com este fármaco.⁶⁹ Todas as grávidas suspenderam a terapêutica antes da 9ª semana de gestação, não se tendo documentado resultados adversos ao nascimento.⁶⁹ No entanto, uma criança testou positivo para o VHC aos 18 meses, apesar de apresentar uma virémia baixa.⁶⁹ Os dados dos estudos anteriormente referidos, mostram que as atuais recomendações sobre o tratamento da hepatite C durante a gravidez poderão mudar num futuro próximo. No entanto, e embora se saiba que o potencial teratogénico de um fármaco seja maior durante o 1º trimestre, é fundamental estabelecer-se primeiro a segurança e eficácia dos AAD durante o 3º trimestre de gestação.⁵⁶ Para isso, será necessária a realização de mais estudos, e com amostras maiores, do que os anteriormente citados.^{53,56,67,68}

A coinfeção com o VIH constitui outro fator de risco conhecido para a transmissão vertical da hepatite C.²⁰ No entanto, o tratamento com antirretrovirais parece ser uma estratégia eficaz na redução da taxa de transmissão vertical da hepatite C, nas mulheres que se encontram co-infetadas.⁷⁰

5.2 Transmissão horizontal

a) Adolescentes

Nos países desenvolvidos, em particular nos EUA, a prevalência da hepatite C nos adolescentes tem aumentado nos últimos anos.^{27,28} Como tal, a inclusão desta população nas estratégias preventivas é fundamental para a eliminação global do VHC. Sem a identificação, tratamento e cura dos adolescentes infetados, estes irão constituir um reservatório permanente do vírus, permitindo, deste modo, a sua contínua propagação na comunidade.⁶⁶ O aumento da prevalência da hepatite C nesta faixa etária tem sido associada ao consumo de drogas injetáveis.^{27,28} Assim sendo, a elaboração de políticas de redução de riscos e minimização de danos são elementos cruciais nas estratégias preventivas a aplicar nesta população.^{1,11} A criação de programas de troca de seringas, que providenciam não só o fornecimento de agulhas e seringas estéreis, como também de preservativos,⁷¹ pode evitar alguns comportamentos de risco e, conseqüentemente, prevenir a transmissão de infeções como a hepatite C.^{71,72} Uma outra estratégia que pode diminuir a transmissão do VHC entre os consumidores de drogas injetáveis é a implementação de programas de substituição opiácea.^{71,72} Estes são usados no tratamento para a dependência de opióides e

diminuem não só o seu consumo, como também reduzem práticas de risco e atividades criminosas.⁷¹

Os programas de redução de riscos e minimização de danos são muitas vezes o primeiro ponto de contacto com os cuidados de saúde para os consumidores de drogas injetáveis.⁷¹ Como tal, estes programas devem também promover o rastreio da infeção e a educação sobre a hepatite C, bem como a prestação de cuidados médicos.^{1,11}

É preciso ter em conta que nos adolescentes consumidores de drogas ilícitas, poderá existir uma maior resistência ao tratamento.⁶⁶ Por este motivo recomenda-se que a pesquisa de anticorpos anti-VHC nesta população seja feita com testes rápidos,⁴⁸ para facilitar o aconselhamento e encaminhamento destes doentes aos cuidados de saúde e, conseqüentemente, melhorar a adesão ao tratamento.^{48,73} Uma outra estratégia que simplifica o algoritmo de diagnóstico da hepatite C é o uso de um teste reflexo, isto é, proceder à realização imediata, no laboratório, de um teste para a deteção de RNA viral, na mesma amostra em que se identificou a presença de anticorpos anti-VHC.^{49,50,55} O teste reflexo elimina a necessidade de uma segunda colheita de amostra de sangue para confirmação do diagnóstico, facilitando a continuidade de cuidados e proporcionando uma maior adesão ao tratamento.^{49,73} Atualmente, já existem testes rápidos para a deteção de RNA viral, que permitem o diagnóstico da hepatite C numa única visita.⁷³ No entanto, os seus custos elevados limitam ainda o seu uso na prática clínica.^{50,73} É necessário o desenvolvimento de testes rápidos mais económicos que detetem o RNA ou o antigénio core do VHC, para que seja possível numa única etapa a identificação direta de indivíduos virémicos.⁵⁰

Epstein *et al* realizaram um estudo que demonstrou que nos jovens entre os 13 e os 21 anos, com consumo documentado de opióides, anfetaminas ou cocaína, apenas 29,6% foram rastreados para a hepatite C.⁷⁴ Além disso, também se constatou que entre os 41 indivíduos com diagnóstico de infeção ativa pelo VHC, apenas 1 iniciou tratamento.⁷⁴ As baixas taxas de testagem e tratamento da hepatite C nos jovens consumidores de drogas, evidenciadas neste estudo, realçam a necessidade de melhorar as políticas de rastreio e terapêutica nesta população em particular.⁷⁴

Um estudo realizado nos EUA, demonstrou que entre os indivíduos jovens (≤ 30 anos), com hepatite C e com antecedentes de uso de drogas recreativas, a maioria relatou ter iniciado esse consumo antes dos 20 anos.⁷⁵ Posto isto, e tendo em conta o facto de que o consumo de drogas injetáveis constitui um importante fator de risco para a hepatite C nos adolescentes, a implementação de estratégias que previnam o início do abuso de substâncias nesta faixa etária poderá também resultar numa diminuição da transmissão horizontal do VHC nesta população.

A infecção pelo VHC é uma condição muito associada a estigma e vergonha,^{1,11} o que poderá constituir uma barreira na procura de cuidados médicos e tratamento por parte dos adolescentes infetados. Por este motivo, é fundamental combater a ignorância e a desinformação que existe em torno da hepatite C, através de campanhas de educação para a saúde que forneçam informação acerca da transmissão do vírus, história natural da doença e opções terapêuticas atualmente disponíveis.¹ A desestigmatização da hepatite C é uma estratégia importante na prevenção da transmissão horizontal nos adolescentes, já que poderá aumentar a confiança depositada nos profissionais de saúde e melhorar a adesão aos programas de rastreio.¹

Atualmente, nos EUA, o CDC,⁵⁵ a USPSTF⁶⁰ e a AASLD⁴⁹ recomendam o rastreio rotineiro da hepatite C, pelo menos uma vez na vida, a todos os adultos a partir dos 18 anos de idade. Embora a recomendação não inclua crianças e adolescentes, é expectável que esta estratégia acabe por ter algum impacto na população pediátrica, já que a prevalência do VHC nos adultos é um forte preditor da prevalência da infecção nas crianças entre os 5 e os 19 anos.¹⁵ Apesar de tudo, um estudo demonstrou que a inclusão de adolescentes, com mais de 15 anos, no rastreio universal de rotina do VHC, poderá ser custo-efetivo,⁷⁶ o que levanta a possibilidade desta recomendação abranger a idade pediátrica no futuro.

b) Refugiados e Migrantes

Nos últimos anos, o número de crianças refugiadas e asiladas tem vindo a aumentar.⁷⁷⁻⁷⁹ De acordo com uma estimativa do United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF),⁷⁷ quase 50 milhões de crianças já migraram além-fronteiras ou foram forçadas a deslocarem-se dentro do seu próprio país, sendo que em 28 milhões tal deslocação foi motivada por conflitos, violência e insegurança. Desastres naturais, questões políticas, desejo de prosperidade económica ou reagrupamento familiar são outros motivos que poderão forçar o deslocamento de pessoas, incluindo de crianças.^{80,81}

As más condições de vida, muitas vezes em situações de sobrelotação, que os refugiados têm de enfrentar, associado a uma baixa cobertura vacinal e acesso limitado aos cuidados de saúde, fazem com que o risco de doenças infecciosas, como a hepatite C, seja elevado entre estes indivíduos.^{11,80} Outro fator de risco a considerar, no que diz respeito à infecção pelo VHC, é o facto dos refugiados serem, geralmente, provenientes de países com uma prevalência intermédia/alta do vírus.⁸² Na verdade, de acordo com um estudo, a prevalência de anticorpos anti-VHC entre os imigrantes e refugiados é de 1,9%, sendo que taxas mais altas são associadas a determinadas regiões de origem, nomeadamente África Subsariana, Ásia e Europa do Leste.⁸² A seroprevalência estimada para estas regiões é superior a 2% e é maior do que a relatada para a maioria dos países de acolhimento.⁸²

Além do VHC, os refugiados e migrantes têm maior risco de desenvolver tuberculose (ativa ou latente), doenças suscetíveis de prevenção através da vacinação e, ainda, infecção pelo VIH, VHB ou parasitas.^{80,83}

Tendo em conta o número crescente de crianças refugiadas, bem como o facto de já existir um tratamento eficaz e seguro aprovado para a hepatite C na idade pediátrica, é crucial diagnosticar e tratar a infecção nesta população, de forma a prevenir a transmissão do vírus e atingir a meta da eliminação proposta até 2030.^{11,81} De facto, a OMS recomenda o rastreio de indivíduos que sejam provenientes de países com uma prevalência do VHC intermédia ($\geq 2\%$) ou alta ($\geq 5\%$).⁴⁸ Apesar de tudo, a população de refugiados e migrantes enfrenta vários obstáculos que limitam o acesso aos serviços de saúde nos países de acolhimento,^{11,80,81} reduzindo, deste modo, a possibilidade de controlo e prevenção da hepatite C.⁸¹ Barreiras culturais e linguísticas, baixa literacia em saúde, desconhecimento dos direitos humanos, sistemas de saúde desconhecidos, falta de políticas inclusivas nos países de acolhimento, estigma, isolamento social e imigração ilegal, são alguns dos fatores que poderão limitar o acesso aos cuidados de saúde dos refugiados e migrantes.^{80,81} O reconhecimento e identificação destes obstáculos é, assim, fundamental para o desenvolvimento de estratégias, que facilitem o acesso aos serviços de saúde dos países que acolhem estes indivíduos.

No que diz respeito à hepatite C, é importante o desenvolvimento e implementação de programas de rastreio específicos para migrantes, contando com o auxílio de mediadores culturais,⁸¹ de forma a superar alguns dos obstáculos que limitam a identificação de crianças e adolescentes infetados. Uma vez efetuado o diagnóstico, a adesão ao tratamento deve ser garantida através de um acompanhamento adequado, realizado por um médico especializado em abordar os diversos problemas de saúde e sociais inerentes a esta população, bem como por um mediador cultural.⁸¹

c) Transmissão Iatrogénica

Nos países em desenvolvimento, a transmissão iatrogénica, nomeadamente através de transfusões sanguíneas, ainda constitui uma via de infecção importante.^{8,11} O rastreio inadequado nos bancos de sangue e a alta prevalência de infeções transmissíveis por transfusão entre os dadores, comprometem a segurança destes procedimentos, nestes países.¹¹ De acordo com a OMS,⁸⁴ nos países em desenvolvimento, até 54% das transfusões sanguíneas são realizadas em crianças com menos de 5 anos, o que contrasta com a realidade observada nos países desenvolvidos, onde a maioria das transfusões realiza-se em doentes com mais de 60 anos. Tais dados, realçam a importância da criação de estratégias, que assegurem a segurança e a qualidade das transfusões,

sobretudo nos países em desenvolvimento, de forma a prevenir a transmissão horizontal do VHC na população, em particular na pediátrica.

A transmissão iatrogénica da hepatite C pode ser minimizada através da aplicação rigorosa de precauções universais para todos os procedimentos médicos invasivos, da promoção de práticas de injeção seguras e da garantia da segurança das transfusões sanguíneas.⁹ Relativamente a esta última medida, a OMS⁹ define as seguintes ações prioritárias: estabelecer normas e políticas nacionais sobre a segurança do sangue que assegurem o rastreio da hepatite C; implementar medidas de controlo de qualidade laboratorial, com o objetivo de garantir a fiabilidade dos resultados dos testes de rastreio para o VHC; estabelecer sistemas de vigilância, hemovigilância e monitorização da incidência e prevalência das hepatites virais nos dadores de sangue, bem como do risco de hepatite pós-transfusional.

Uma população que merece um destaque especial é o grupo de crianças e adolescentes com doenças hematológicas hereditárias, já que uma complicação dominante do tratamento de substituição a que são submetidos é a infeção crónica pelo VHC.⁸⁵ Vários estudos mostram que indivíduos com estas patologias podem ser tratados de forma segura e eficaz para a hepatite C com AAD.⁸⁶⁻⁹⁰ Sendo assim, o tratamento de crianças com doenças hematológicas hereditárias e infetadas com o VHC, deve ser incentivado, sobretudo nos locais com recursos limitados e prevalência elevada do vírus, de forma a prevenir a transmissão horizontal e iatrogénica da infeção nesta população de risco.¹¹

5.3 Vacina – existe perspetiva futura?

Cerca de 30 anos após a sua descoberta, ainda não existe nenhuma vacina disponível que previna a infeção pelo VHC,⁹¹ sendo que, atualmente, a hepatite C continua a ser uma das principais causas de doença hepática crónica e constitui um problema major de saúde pública a nível mundial.⁴⁻⁶ A existência de regimes terapêuticos com AAD, seguros e eficazes, a melhoria da ligação aos cuidados de saúde, a implementação de estratégias preventivas adequadas e uma maior consciencialização sobre a doença, certamente farão diminuir a prevalência do VHC.³ Contudo, nenhuma doença infecciosa foi eliminada, até ao momento, sem o desenvolvimento de uma vacina.⁹² A vacinação contra o VHC, irá desempenhar um papel importante na prevenção da transmissão da infeção e na proteção das populações de alto risco, como os consumidores de drogas injetáveis que, mesmo após um tratamento eficaz, continuam em risco de reexposição e reinfeção.^{3,11} Além disso, os atuais custos dos AAD, em comparação com os da vacinação tradicional, fazem com que esta última estratégia preventiva seja uma opção muito mais económica.⁹³ Posto isto, deverão continuar a ser efetuados esforços para o desenvolvimento de uma vacina contra a hepatite C.³ Apesar de o

objetivo ser a criação de uma vacina altamente eficaz, um estudo concluiu que mesmo as vacinas com baixa eficácia poderão ter um impacto significativo na redução da transmissão da infecção entre os consumidores de drogas injetáveis.⁹³

Estudos em modelos animais foram eficazes na indução da imunidade humoral e celular contra o VHC após a inoculação de uma vacina contra o vírus.^{94,95} Um ensaio clínico de fase I/II, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, realizado em adultos não infetados e que se encontravam em risco de infecção devido ao consumo de drogas injetáveis, mostrou que o esquema vacinal administrado foi capaz de induzir uma resposta mediada por células T, específica para o vírus, sem a ocorrência de efeitos adversos graves.⁹⁶ Apesar de tudo, a vacina não foi eficaz na prevenção da infecção crônica pelo VHC.⁹⁶

Existem vários fatores que dificultam a criação de uma vacina contra o VHC, nomeadamente a grande variabilidade genética do vírus e as altas taxas de mutação que este apresenta, que permitem a geração de múltiplas variantes virais, com sequências nucleotídicas distintas, mas estreitamente relacionadas, designadas por *quasispecies*.^{97,98} Tal permite ao VHC escapar à resposta imune do hospedeiro.^{97,98} Outras estratégias de evasão imunológica que foram identificadas incluem a falha em iniciar de forma adequada a resposta das células T CD4+, numa fase inicial da infecção, e a capacidade de evasão à resposta humoral.⁹⁸ No futuro, o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o VHC irá requerer uma maior compreensão acerca dos mecanismos implicados na resposta imune contra o vírus, e a elaboração de ensaios clínicos bem delineados que possam assegurar a sua eficácia e segurança.³

6. Estratégias terapêuticas

O tratamento farmacológico da hepatite C tem como objetivo não só prevenir a transmissão do vírus, contribuindo deste modo para a sua eliminação, como também evitar a progressão da doença, melhorar a qualidade de vida e eliminar o estigma associado à infecção.^{18,99} Na prática clínica, o objetivo primário da terapêutica é obter uma resposta virológica sustentada (RVS),¹⁸ isto é, ter RNA do VHC indetetável no sangue às 12 (RVS12) ou às 24 semanas após a conclusão do tratamento com AAD, ou com interferão peguilado (IFN-PEG) e ribavirina (RBV), respetivamente.¹⁴

Até recentemente, o único esquema terapêutico aprovado na idade pediátrica para o tratamento da hepatite C crónica era a combinação do IFN-PEG com a RBV.¹⁸ No entanto, este regime apresentava taxas de RVS modestas, rondando os 90% para os genótipos 2 e 3 e os 48% para os genótipos 1 e 4.¹⁴ Além disso, esta combinação exigia um tratamento prolongado com uma duração de 24 (genótipos 2 e 3) ou de 48 semanas (genótipos 1 e 4).¹⁴ Outras desvantagens associadas a este regime incluíam a necessidade de monitorização intensiva durante o tratamento, os efeitos

adversos e o modo de administração inconveniente do IFN-PEG por injeção subcutânea.^{3,99} Neutropenia,¹⁰⁰ leucopenia,¹⁰⁰ eritema no local da injeção,¹⁰⁰ síndrome gripal,¹⁰¹ cefaleias¹⁰¹ e sintomas gastrointestinais¹⁰¹ eram alguns dos efeitos adversos comuns. O tratamento com esta combinação foi também associado a alterações significativas do peso, composição corporal, crescimento linear e índice de massa corporal das crianças.¹⁰² Efeitos adversos neuropsiquiátricos, tais como depressão, insônia, ansiedade, agitação ou agressividade foram também reportados.¹⁰³

Apesar de alguns países ainda recomendarem o tratamento de crianças e adolescentes com a combinação do IFN-PEG com a RBV,¹⁰ algumas sociedades já não recomendam o seu uso, referindo que o tratamento deve ser mesmo adiado nos casos em que esta é a única opção terapêutica disponível.^{14,52}

A partir de 2014, a introdução de novos regimes terapêuticos com AAD veio revolucionar o tratamento da hepatite C.^{3,18,29} Estes fármacos têm como principal alvo três proteínas virais, que desempenham um papel central na replicação do vírus.³ De acordo com o seu alvo molecular, os AAD podem ser divididos em três classes (Figura 1): inibidores da protease NS3/4A (“-previr”), que bloqueiam uma enzima necessária para a clivagem da poliproteína do VHC; inibidores NS5A (“-asvir”), que bloqueiam uma proteína com um papel fulcral na replicação e montagem do vírus; inibidores da RNA-polimerase dependente de RNA NS5B (“-buvir”), que impedem a replicação do RNA viral.^{3,29,99} A combinação de, pelo menos, duas destas três classes de fármacos, permite a obtenção de elevadas taxas de RVS (>95%).^{18,29,99} Os esquemas terapêuticos com AAD, além de mais eficazes, são também mais seguros (menos efeitos adversos) e mais cómodos para o doente (administração por via oral e tratamento com menor duração).^{18,99} Tendo em conta todas estas vantagens, os AAD são atualmente os fármacos de primeira linha no tratamento da hepatite C crónica. No entanto, e devido à falta de dados que comprovassem a sua eficácia e segurança em idade pediátrica, a aprovação dos AAD nesta população foi adiada durante muito tempo.¹⁸

O primeiro estudo a avaliar um esquema terapêutico com AAD em menores de 18 anos, foi um ensaio clínico de fase 2 que avaliou o ledipasvir/sofosbuvir em 100 adolescentes (12-17 anos) com infeção crónica pelo genótipo 1 do VHC.¹⁰⁴ Cada indivíduo recebeu diariamente um comprimido com uma dose fixa de 90 mg de ledipasvir e 400 mg de sofosbuvir, durante 12 semanas.¹⁰⁴ Neste estudo, 98% dos adolescentes atingiu uma RVS12 e nenhum efeito adverso grave foi documentado.¹⁰⁴ Os 2 pacientes que não atingiram uma RVS12 foram perdidos durante o seguimento.¹⁰⁴ Em 2017, o ledipasvir/sofosbuvir foi aprovado para o tratamento de adolescentes (≥12 anos) infetados com os genótipos 1,4-6.^{105,106} Entretanto, outros estudos vieram corroborar a eficácia e segurança destes fármacos em crianças e adolescentes, pelo que, nos últimos anos, vários

regimes com AAD foram aprovados nesta população, inclusive dois esquemas pangenotípicos - glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir.¹⁸

Os atuais esquemas com AAD aprovados na idade pediátrica pela European Medicines Agency (EMA) e U.S. Food and Drug Administration (FDA) podem ser consultados na tabela I. O tratamento das crianças mais pequenas (<12 anos), que não conseguem deglutir comprimidos, deve ser efetuado com formulações granuladas, que possuam doses adequadas dos fármacos, de forma a permitirem a administração das doses recomendadas, baseadas no peso. Ao analisar a tabela I constata-se que tais formulações já se encontram aprovadas, no entanto, dado a sua aprovação muito recente,¹⁰⁷⁻¹¹² alguns países podem ainda não ter acesso às mesmas, como é o caso de Portugal. Em termos práticos, este facto pode impossibilitar o tratamento das crianças mais pequenas. No entanto, e mesmo contra as indicações do fabricante, alguns relatos de casos sugerem que os comprimidos podem ser divididos e triturados sem que o tratamento perca eficácia^{113,114} e essa pode ser uma solução na ausência de formulações mais apropriadas.

Na tabela II encontram-se as atuais recomendações para o tratamento da hepatite C na idade pediátrica, emitidas por diferentes entidades. Analisando a tabela, verifica-se que várias sociedades científicas (ESPGHAN,¹¹⁵ NASPGHAN,¹ AASLD⁴⁹ e EASL⁵⁰) já recomendam o tratamento a partir dos 3 anos. Apesar de a ESPGHAN, ainda não ter emitido uma diretriz a recomendar expressamente o tratamento das crianças com 3 ou mais anos de idade, nas Linhas de Orientação mais recentemente publicadas¹¹⁵ afirma que, assim que a EMA aprovar o ledipasvir/sofosbuvir e a combinação do sofosbuvir com a RBV nas crianças a partir dos 3 anos, as suas recomendações passarão também a incluir esta população. Uma vez que estes fármacos já se encontram aprovados nesta faixa etária, assume-se que atualmente esta sociedade pediátrica já recomenda o tratamento destas crianças. No que diz respeito aos regimes terapêuticos recomendados, verifica-se que existem discrepâncias entre as diferentes sociedades. Tal, poderá ser justificado pelo facto de as diversas diretrizes terem sido publicadas em anos distintos, pelo que os AAD aprovados pela EMA ou FDA à data da sua publicação poderiam diferir.

Tendo em conta os recentes avanços que ocorreram no tratamento da hepatite C na idade pediátrica, sobretudo nas crianças com menos de 12 anos, conclui-se que é urgente a atualização das Linhas de Orientação. É expectável que à medida que as mesmas vão sendo atualizadas, o tratamento de crianças e adolescentes com regimes pangenotípicos passe a ser recomendado de forma generalizada, o que simplificará a terapêutica. Para que isso seja possível, é necessário que os laboratórios assegurem a distribuição das formulações pediátricas destes regimes, de forma a

garantir o acesso às mesmas e, conseqüentemente, permitir um tratamento certificado para as crianças mais pequenas (<12 anos).

Apesar de haver poucos dados relativos à custo-efetividade do tratamento da hepatite C na idade pediátrica,¹ dois estudos demonstraram que a terapêutica precoce em adolescentes (≥ 12 anos)¹¹⁶ ou em crianças (≥ 6 anos)¹¹⁷ era custo-efetiva em comparação com o tratamento adiado até aos 18 anos. Além disso, também se concluiu que após 20 anos, o tratamento precoce de 10.000 crianças evitaria 330 casos de cirrose, 18 casos de CHC e 48 mortes por complicações hepáticas.¹¹⁷

Desde 2015 tem havido uma forte redução dos preços dos AAD sobretudo devido à produção de genéricos destes fármacos.¹¹⁸ Contudo, vários países de alto e médio-alto rendimento, responsáveis por 38% dos casos de hepatite C à escala global, ainda não têm acesso a AAD genéricos, pelo que os custos destes medicamentos permanecem elevados nestas regiões, limitando o tratamento.¹¹⁸ É fundamental um acesso mais equitativo aos AAD, de forma a poder-se atingir a meta da eliminação proposta até 2030.¹¹⁸ Por outro lado, os países que já conseguem adquirir AAD a preços acessíveis, deverão desenvolver estratégias, de forma a maximizar o acesso ao tratamento.¹¹⁸

V. Conclusão

Até ao momento, a resposta global para a eliminação da hepatite C, tem-se concentrado essencialmente na população adulta, no entanto, para que seja possível atingir-se o objetivo proposto pela OMS até 2030, todas as populações acometidas pelo VHC deverão ser consideradas, incluindo a pediátrica. Além disto, devido à epidemia de consumo e dependência de opióides, a prevalência da infeção nas crianças e adolescentes tem vindo a aumentar, o que reforça a urgência de incluir esta população nas políticas de combate ao VHC.

Na ausência de uma vacina, outras estratégias preventivas e as acções terapêuticas adquirem especial relevância. Para que seja possível a elaboração de um plano estratégico bem-adaptado às características da infeção nas crianças e adolescentes é preciso um maior conhecimento sobre a doença nesta faixa etária, nomeadamente sobre a sua história natural e epidemiologia. No que diz respeito a esta última, sugere-se a realização de levantamentos epidemiológicos, estratificados por idade, sobre a prevalência de anticorpos anti-VHC ou da virémia, em diferentes populações pediátricas (alto risco vs. população em geral), de forma a que se possam fazer estimativas sobre a prevalência da infeção, morbidade e necessidade de tratamento, em cada país e região.

No que concerne às estratégias preventivas, conclui-se que os obstetras poderão desempenhar um papel-chave na prevenção da transmissão vertical do vírus, ao implementar o rastreio universal do VHC durante a gravidez. Um outro aspeto importante a reter é que, por si só, a identificação das grávidas infetadas não é suficiente, sendo também necessária a criação de políticas que assegurem o aconselhamento, seguimento e tratamento adequados destas mulheres e dos seus filhos expostos ao vírus. Torna-se também necessário assegurar a segurança e eficácia dos AAD na gravidez, para que no futuro seja possível curar a infeção materna e, ao mesmo tempo, prevenir a transmissão vertical do vírus.

No que diz respeito à prevenção da transmissão na adolescência é crucial a criação de programas de redução de riscos e minimização de danos, já que a infeção nesta faixa etária está muito associada a comportamentos de risco. É também fundamental, em particular nos adolescentes consumidores de drogas ilícitas, a simplificação do algoritmo de diagnóstico, usando testes rápidos ou testes reflexos, de forma a proporcionar uma maior ligação ao tratamento. Além disso, dado que os programas de redução de riscos e minimização de danos são muitas vezes o primeiro ponto de contacto com os cuidados de saúde, para os consumidores de drogas injetáveis, é essencial que se intensifique a testagem nestes locais. Simultaneamente é preciso aumentar a consciencialização e educação sobre a hepatite C da população em geral e combater o estigma associado à mesma.

Outro passo importante consiste na criação de programas de rastreio e tratamento específicos para os migrantes. Infelizmente, a atual crise de refugiados que se vive na Europa, recentemente exacerbada pela guerra na Ucrânia, veio realçar a pertinência e urgência de tal medida.

Atualmente já se encontram aprovados esquemas terapêuticos com AAD em crianças a partir dos 3 anos de idade, incluindo dois esquemas pangenotípicos. A futura utilização, de forma generalizada, de regimes pangenotípicos na idade pediátrica, além de eliminar a necessidade de genotipagem prévia à terapêutica, irá também simplificar o tratamento, o que poderá potenciar o papel dos cuidados de saúde primários na gestão das crianças infetadas. Para que isso seja possível, é necessário que a OMS e as diferentes sociedades científicas atualizem as suas recomendações sobre o tratamento nesta população. Além disso, é urgente a disponibilização de formulações pediátricas destes esquemas, de forma a possibilitar a terapêutica das crianças mais novas. Adicionalmente, deverão ser feitos esforços para diminuir os custos dos AAD, de forma a aumentar o acesso a estes fármacos e expandir o tratamento da hepatite C à escala mundial.

A ausência de uma vacina constitui um importante obstáculo à eliminação global do VHC, já que mesmo após a cura, continua a haver risco de reinfeção e propagação da doença. No entanto, a existência de um tratamento altamente eficaz e seguro, em conjunto com a implementação de estratégias de rastreio e prevenção adequadas, tornam realística a meta da eliminação proposta pela OMS. Obstetras, pediatras, infeciologistas, indústria farmacêutica, investigadores clínicos, governos, associações e consórcios da hepatite C, meios de comunicação social, doentes, comunidades afetadas, entre outras partes interessadas, deverão colaborar e trabalhar em conjunto, com o objetivo de integrar todos os recursos necessários no combate ao vírus e tornar a eliminação global da hepatite C uma realidade até 2030.

Apêndice

Tabela I – Regimes terapêuticos com AAD aprovados pela EMA e FDA na idade pediátrica

Regime terapêutico	Idade	Genótipos	Dose diária
Ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni) ^{105,112,119}	≥3 anos	1,4-6	≥35 kg - 90 mg/400 mg (1 comprimido de 90 mg/400 mg ou 2 comprimidos ou 2 saquetas de granulado de 45 mg/200 mg) 17 a 35 kg - 45 mg/200 mg (1 comprimido ou 1 saqueta de granulado de 45 mg/200 mg) <17 kg - 1 saqueta de granulado de 33,75 mg/150 mg
Sofosbuvir (Sovaldi) ^{105,112,120} + RBV	≥3 anos	2 e 3	≥35 kg - 400 mg (1 comprimido de 400 mg ou 2 comprimidos ou 2 saquetas de granulado de 200 mg) 17 a 35 kg - 200 mg (1 comprimido ou 1 saqueta de granulado de 200 mg) <17 kg - 1 saqueta de granulado de 150 mg + Dose de RBV baseada no peso*, repartida em 2 doses diárias
Glecaprevir/pibrentasvir (Maviret) ^{111,121,122}	≥12 anos ou ≥ 45Kg	1-6	300 mg/120 mg (3 comprimidos de 100 mg/40 mg)
	3-11 anos	1-6	≥30 a 45 kg - 250 mg/100 mg (5 saquetas de granulado de 50 mg/20 mg) ≥20 a 30 kg - 200 mg/80 mg (4 saquetas de granulado de 50 mg/20 mg) ≥12 a 20 kg - 150 mg/60 mg (3 saquetas de granulado de 50 mg/20 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa) ^{111,123,124}	≥3 anos	1-6	≥30 kg - 400 mg/100 mg (1 comprimido de 400 mg/100 mg ou 2 comprimidos ou 2 saquetas de granulado de 200 mg/50 mg) 17 a 30 kg - 200 mg/50 mg (1 comprimido ou 1 saqueta de granulado de 200 mg/50 mg) <17 kg - 1 saqueta de granulado de 150 mg/37,5 mg

*Dose diária de RBV: <47 kg - 15 mg/kg; 47 a 49 kg - 600 mg; 50 a 65 kg - 800 mg; 66 a 80 kg - 1000 mg; >81 kg - 1200 mg

Tabela II – Recomendações internacionais para o tratamento da hepatite C na idade pediátrica

	Quem tratar:	Regimes terapêuticos recomendados:
AASLD ⁴⁹	Todas as crianças com ≥3 anos, independentemente da gravidade da doença	<p>Para crianças com ≥3 anos sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), sem tratamento prévio ou tratadas previamente com interferão:</p> <p><i>Genótipos 1, 4-6:</i> ledipasvir/sofosbuvir (dose baseada no peso) durante 12 semanas.</p> <p><i>Genótipos 1-6:</i> sofosbuvir/velpatasvir (dose baseada no peso) durante 12 semanas; ou glecaprevir/pibrentasvir (dose baseada no peso) durante 8 semanas (16 semanas se infeção pelo genótipo 3 + tratamento prévio com interferão).</p>
APASL ¹²⁵	Sem recomendações	Sem recomendações
EASL ⁵⁰	Todas as crianças com ≥3 anos	<p>Para adolescentes (≥12 anos) com ou sem tratamento prévio, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A):</p> <p><i>Genótipos 1-6:</i> sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg) ou glecaprevir/pibrentasvir (300 mg/120 mg).</p> <p>Para crianças (<12 anos) com ou sem tratamento prévio, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A):</p> <p><i>Genótipos 1-6:</i> sofosbuvir/velpatasvir ou glecaprevir/pibrentasvir (doses baseadas no peso).</p>
ESPGHAN ¹¹⁵	Todas as crianças com ≥3 anos	<p>Para adolescentes (≥12 anos):</p> <p><i>Genótipos 1-6:</i> glecaprevir/pibrentasvir (300 mg/120 mg) durante 8 semanas (12 semanas se cirrose compensada; 16 semanas se infeção pelo genótipo 3 + tratamento prévio).</p> <p><i>Opções alternativas:</i></p> <p><i>Genótipos 1 e 4:</i> ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg) durante 12 semanas (24 semanas se infeção pelo genótipo 1 + cirrose compensada + tratamento prévio).</p> <p><i>Genótipos 2 e 3:</i> sofosbuvir (400 mg) + RBV durante 12 semanas (genótipo 2) ou 24 semanas (genótipo 3).</p> <p>Para crianças (<12 anos):</p> <p><i>Genótipos 1,4-6:</i> ledipasvir/sofosbuvir (dose baseada no peso) durante 12 semanas (24 semanas se infeção pelo genótipo 1 + cirrose compensada + tratamento prévio).</p> <p><i>Genótipos 2 e 3:</i> sofosbuvir (dose baseada no peso) + RBV durante 12 semanas (genótipo 2) ou 24 semanas (genótipo 3).</p>

NASPGHAN ¹	Todas as crianças com ≥ 3 anos	O tratamento deverá ser efetuado com regimes de AAD atualmente aprovados (não são especificados mais detalhes)
OMS ⁵²	Todos os indivíduos com ≥ 12 anos, independentemente do estadio da doença	Para adolescentes (≥ 12 anos) ou crianças com peso ≥ 35 kg, sem cirrose ou com cirrose compensada: <i>Genótipos 1, 4-6</i> : ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas (24 semanas se cirrose compensada + tratamento prévio). <i>Genótipos 2 e 3</i> : sofosbuvir + RBV durante 12 semanas (genótipo 2) ou 24 semanas (genótipo 3).

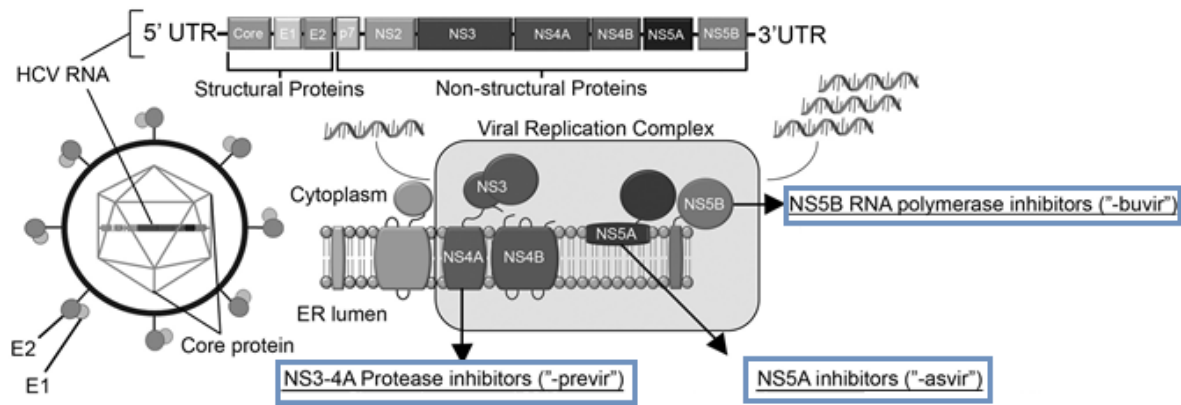


Figura 1 – Constituição do VHC e alvos moleculares dos AAD

Adapted from Squires & Balistreri (2020)³ and reprinted with permission from Elsevier.

Bibliografia

1. Leung DH, Squires JE, Jhaveri R, et al. Hepatitis C in 2020: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(3):407-417.
2. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, et al. Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes. *J Infect Dis.* 2018;218(11):1722-1729.
3. Squires JE, Balistreri WF. Treatment of Hepatitis C: A New Paradigm toward Viral Eradication. *J Pediatr.* 2020;221:12-22.e1.
4. Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):161-176.
5. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 2018;69(3):718-735.
6. World Health Organization. *Global Hepatitis Report 2017.* Geneva: World Health Organization.; 2017.
7. Kim NG, Kullar R, Khalil H, Saab S. Meeting the WHO hepatitis C virus elimination goal: Review of treatment in paediatrics. *J Viral Hepat.* 2020;27(8):762-769.
8. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(6):477-487.
9. World Health Organization. *Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021. Towards Ending Viral Hepatitis.*; 2016.
10. Malik F, Bailey H, Chan P, et al. Where are the children in national hepatitis C policies? A global review of national strategic plans and guidelines. *JHEP Reports.* 2021;3(2):100227.
11. El-Sayed MH, Indolfi G. Hepatitis C Virus Treatment in Children: A Challenge for Hepatitis C Virus Elimination. *Semin Liver Dis.* 2020;40(03):213-224.
12. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(1):S45-S57.
13. Squires JE, Balistreri WF. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Hepatol Commun.* 2017;1(2):87-98.
14. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):505-515.
15. Schmelzer J, Dugan E, Blach S, et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(4):374-392.
16. Delgado-Borrego A, Smith L, Jonas MM, et al. Expected and Actual Case Ascertainment and Treatment Rates for Children Infected with Hepatitis C in Florida and the United States: Epidemiologic Evidence from Statewide and Nationwide Surveys. *J Pediatr.* 2012;161(5):915-921.
17. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. *Inquérito Serológico Nacional 2015-2016: Infecções Sexualmente Transmissíveis.*; 2017.
18. Alqahtani SA, Colombo MG. Treating paediatric hepatitis C in the era of direct-acting antiviral agents. *Liver Int.* 2021;41(6):1189-1200.
19. Pott H, Theodoro M, de Almeida Vespoli J, Senise JF, Castelo A. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:125-130.
20. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;59(6):765-773.
21. Murakami J, Nagata I, Iitsuka T, et al. Risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Maternal high viral load and fetal exposure in the birth canal. *Hepatol Res.* 2012;42(7):648-657.

22. Garcia-Tejedor A, Maiques-Montesinos V, Diago-Almela VJ, et al. Risk factors for vertical transmission of hepatitis C virus: a single center experience with 710 HCV-infected mothers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;194:173-177.
23. Koneru A, Nelson N, Hariri S, et al. Increased Hepatitis C Virus (HCV) Detection in Women of Childbearing Age and Potential Risk for Vertical Transmission — United States and Kentucky, 2011–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(28):705-710.
24. Zibbell JE, Asher AK, Patel RC, et al. Increases in Acute Hepatitis C Virus Infection Related to a Growing Opioid Epidemic and Associated Injection Drug Use, United States, 2004 to 2014. *Am J Public Health.* 2018;108(2):175-181.
25. Ly KN, Jiles RB, Teshale EH, Foster MA, Pesano RL, Holmberg SD. Hepatitis C Virus Infection Among Reproductive-Aged Women and Children in the United States, 2006 to 2014. *Ann Intern Med.* 2017;166(11):775.
26. Schillie SF, Canary L, Koneru A, et al. Hepatitis C Virus in Women of Childbearing Age, Pregnant Women, and Children. *Am J Prev Med.* 2018;55(5):633-641.
27. Zibbell JE, Iqbal K, Patel RC, et al. Increases in hepatitis C virus infection related to injection drug use among persons aged ≤30 years - Kentucky, Tennessee, Virginia, and West Virginia, 2006-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(17):453-458.
28. Barritt AS, Lee B, Runge T, Schmidt M, Jhaveri R. Increasing Prevalence of Hepatitis C among Hospitalized Children Is Associated with an Increase in Substance Abuse. *J Pediatr.* 2018;192:159-164.
29. Rogers ME, Balistreri WF. Cascade of care for children and adolescents with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2021;27(12):1117-1131.
30. Farmand S, Wirth S, Löffler H, et al. Spontaneous clearance of hepatitis C virus in vertically infected children. *Eur J Pediatr.* 2012;171(2):253-258.
31. Garazzino S, Calitri C, Versace A, et al. Natural history of vertically acquired HCV infection and associated autoimmune phenomena. *Eur J Pediatr.* 2014;173(8):1025-1031.
32. Tovo PA. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1382.
33. Indolfi G, Mangone G, Bartolini E, et al. Comparative Analysis of rs12979860 SNP of the IFNL3 Gene in Children with Hepatitis C and Ethnic Matched Controls Using 1000 Genomes Project Data. Booth DR, ed. *PLoS One.* 2014;9(1):e85899.
34. Indolfi G, Mangone G, Calvo PL, et al. Interleukin 28B rs12979860 Single-Nucleotide Polymorphism Predicts Spontaneous Clearance of Hepatitis C Virus in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(5):666-668.
35. Indolfi G, Bartolini E, Serranti D, Azzari C, Resti M. Hepatitis C in Children Co-infected With Human Immunodeficiency Virus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(4):393-399.
36. Modin L, Arshad A, Wilkes B, et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. *J Hepatol.* 2019;70(3):371-378.
37. Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T, et al. Concurrent Obesity, Diabetes, and Steatosis Increase Risk of Advanced Fibrosis Among HCV Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 2015;60(9):2813-2824.
38. Indolfi G, Guido M, Azzari C, Resti M. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(10):1225-1235.
39. Wise M, Finelli L, Sorvillo F. Prognostic Factors Associated with Hepatitis C Disease: A Case-Control Study Utilizing U.S. Multiple-Cause-of-Death Data. *Public Health Rep.* 2010;125(3):414-422.
40. The European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three Broad Modalities in the Natural History of Vertically Acquired Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2005;41(1):45-51.
41. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1900-1907.
42. Indolfi G, Stagi S, Bartolini E, et al. Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. *Clin Endocrinol*

- (Oxf). 2008;68(1):117-121.
43. Sugiura T, Yamada T, Kimpara Y, Fujita N, Goto K, Koyama N. Effects of pegylated interferon α -2a on hepatitis-C-virus-associated glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(1):199-202.
 44. Ertekin V, Tan H. Opsoclonus-Myoclonus Syndrome Attributable to Hepatitis C Infection. *Pediatr Neurol*. 2010;42(6):441-442.
 45. Nydegger A, Srivastava A, Wake M, Smith AL, Hardikar W. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(2):226-230.
 46. Younossi ZM, Stepanova M, Schwarz KB, et al. Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Viral Hepat*. 2018;25(4):354-362.
 47. Abu Faddan NH, Shehata GA, Abd Elhafeez HA, Mohamed AO, Hassan HS, Abd El Sameea F. Cognitive function and endogenous cytokine levels in children with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2015;22(8):665-670.
 48. World Health Organization. *WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing*.; 2017.
 49. AASLD-IDS. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Disponível em <http://www.hcvguidelines.org>.
 50. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170-1218.
 51. Omata M, Kanda T, Wei L, et al. APASL consensus statements and recommendations for hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing. *Hepatol Int*. 2016;10(5):681-701.
 52. World Health Organization. *Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection*.; 2018.
 53. Saab S, Kullar R, Gounder P. The Urgent Need for Hepatitis C Screening in Pregnant Women. *Obstet Gynecol*. 2020;135(4):773-777.
 54. American College of Obstetricians and Gynecologists. Routine Hepatitis C Virus Screening in Pregnant Individuals. Disponível em <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/05/routine-hepatitis-c-virus-screening-in-pregnant-individuals>.
 55. Schillie, S., Wester, C., Osborne, M., Wesolowski, L., & Ryerson AB. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults — United States, 2020. *MMWR Recomm Reports*. 2020;69(2):1-17.
 56. Kushner T, Reau N. Changing epidemiology, implications, and recommendations for hepatitis C in women of childbearing age and during pregnancy. *J Hepatol*. 2021;74(3):734-741.
 57. Selvapatt N, Ward T, Bailey H, et al. Is antenatal screening for hepatitis C virus cost-effective? A decade's experience at a London centre. *J Hepatol*. 2015;63(4):797-804.
 58. Chaillon A, Rand EB, Reau N, Martin NK. Cost-effectiveness of Universal Hepatitis C Virus Screening of Pregnant Women in the United States. *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1888-1895.
 59. Tasillo A, Eftekhari Yazdi G, Nolen S, et al. Short-Term Effects and Long-Term Cost-Effectiveness of Universal Hepatitis C Testing in Prenatal Care. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):289-300.
 60. US Preventive Services Task Force. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2020;323(10):970-975.
 61. Dotters-Katz SK, Kuller JA, Hughes BL. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #56: Hepatitis C in pregnancy—updated guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):B8-B18.
 62. Kuncio DE, Newbern EC, Johnson CC, Viner KM. Failure to Test and Identify Perinatally Infected Children Born to Hepatitis C Virus–Infected Women. *Clin Infect Dis*. 2016;62(8):980-985.

63. Chappell CA, Hillier SL, Crowe D, Meyn LA, Bogen DL, Krans EE. Hepatitis C Virus Screening Among Children Exposed During Pregnancy. *Pediatrics*. 2018;141(6).
64. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Reducing Risk for Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;158(2):109-113.
65. Centers for Disease Control and Prevention. Breastfeeding - Hepatitis B or C Infections. Disponible em <https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/maternal-or-infant-illnesses/hepatitis.html>.
66. Espinosa C, Jhaveri R, Barritt AS. Unique Challenges of Hepatitis C in Infants, Children, and Adolescents. *Clin Ther*. 2018;40(8):1299-1307.
67. Chappell CA, Scarsi KK, Kirby BJ, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacokinetic study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(5):e200-e208.
68. Yattoo G. Treatment of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir combination during pregnancy [abstract]. *Hepatol Int*. 2018;12(2):S293.
69. El-Sayed MH, Elakel W, Elsharkawy A, et al. THU-137-DAA therapy in women of child bearing age: Accidental conception during therapy and pregnancy outcome. *J Hepatol*. 2019;70(1):e221.
70. Snijdewind IJ., Smit C, Schutten M, et al. Low mother-to-child-transmission rate of Hepatitis C virus in cART treated HIV-1 infected mothers. *J Clin Virol*. 2015;68:11-15.
71. Platt L, Sweeney S, Ward Z, et al. Assessing the impact and cost-effectiveness of needle and syringe provision and opioid substitution therapy on hepatitis C transmission among people who inject drugs in the UK: an analysis of pooled data sets and economic modelling. *Public Heal Res*. 2017;5(5):1-118.
72. Marshall BDL, Green TC, Yedinak JL, Hadland SE. Harm reduction for young people who use prescription opioids extra-medically: Obstacles and opportunities. *Int J Drug Policy*. 2016;31:25-31.
73. Chevaliez S. Strategies for the improvement of HCV testing and diagnosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(5):341-347.
74. Epstein RL, Wang J, Hagan L, et al. Hepatitis C Virus Antibody Testing Among 13- to 21-Year-Olds in a Large Sample of US Federally Qualified Health Centers. *JAMA*. 2019;322(22):2245.
75. Suryaprasad AG, White JZ, Xu F, et al. Emerging Epidemic of Hepatitis C Virus Infections Among Young Nonurban Persons Who Inject Drugs in the United States, 2006–2012. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):1411-1419.
76. Assoumou SA, Tasillo A, Leff JA, et al. Cost-Effectiveness of One-Time Hepatitis C Screening Strategies Among Adolescents and Young Adults in Primary Care Settings. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):376-384.
77. United Nations Children’s Fund. *Uprooted - The Growing Crisis for Refugee and Migrant Children*.; 2016.
78. United Nations Children’s Fund. *Children on the Move: Key Facts and Figure*.; 2018.
79. Pottie K, Mayhew AD, Morton RL, et al. Prevention and assessment of infectious diseases among children and adult migrants arriving to the European Union/European Economic Association: a protocol for a suite of systematic reviews for public health and health systems. *BMJ Open*. 2017;7(9):e014608.
80. Shetty AK. Infectious Diseases among Refugee Children. *Children*. 2019;6(12):129.
81. Coppola N, Alessio L, Onorato L, et al. Epidemiology and management of hepatitis C virus infections in immigrant populations. *Infect Dis Poverty*. 2019;8(1):17.
82. Greenaway C, Thu Ma A, Kloda LA, et al. The Seroprevalence of Hepatitis C Antibodies in Immigrants and Refugees from Intermediate and High Endemic Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. Grebely J, ed. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141715.
83. Carrico RM, Goss L, Wiemken TL, et al. Infection prevention and control and the refugee population: Experiences from the University of Louisville Global Health Center. *Am J Infect*

- Control*. 2017;45(6):673-676.
84. World Health Organization. Blood safety and availability. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>.
 85. Rumi M, Di Marco V, Colombo M. Management of HCV-Related Liver Disease in Hemophilia and Thalassemia. *Semin Liver Dis*. 2018;38(02):112-120.
 86. Walsh CE, Workowski K, Terrault NA, et al. Ledipasvir-sofosbuvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bleeding disorders. *Haemophilia*. 2017;23(2):198-206.
 87. Nagao A, Hanabusa H. Brief Report: The Impact of Ledipasvir/Sofosbuvir on HIV-Positive and HIV-Negative Japanese Hemophilia Patients With 1, 4, and Mixed-Genotype HCV. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74(4):418-422.
 88. Sinakos E, Kountouras D, Koskinas J, et al. Treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals in patients with β -thalassaemia major and advanced liver disease. *Br J Haematol*. 2017;178(1):130-136.
 89. Mangia A, Sarli R, Gamberini R, et al. Randomised clinical trial: sofosbuvir and ledipasvir in patients with transfusion-dependent thalassaemia and HCV genotype 1 or 4 infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(4):424-431.
 90. Origa R, Ponti ML, Filosa A, et al. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral drugs is safe and effective in patients with hemoglobinopathies. *Am J Hematol*. 2017;92(12):1349-1355.
 91. Phelps CC, Walker CM, Honegger JR. Where to Next? Research Directions after the First Hepatitis C Vaccine Efficacy Trial. *Viruses*. 2021;13(7):1351.
 92. Rosen HR. "Hep C, where art thou": What are the remaining (fundable) questions in hepatitis C virus research? *Hepatology*. 2017;65(1):341-349.
 93. Stone J, Martin NK, Hickman M, et al. The Potential Impact of a Hepatitis C Vaccine for People Who Inject Drugs: Is a Vaccine Needed in the Age of Direct-Acting Antivirals? Ray R, ed. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156213.
 94. Folgori A, Capone S, Ruggeri L, et al. A T-cell HCV vaccine eliciting effective immunity against heterologous virus challenge in chimpanzees. *Nat Med*. 2006;12(2):190-197.
 95. Yokokawa H, Higashino A, Suzuki S, et al. Induction of humoral and cellular immunity by immunisation with HCV particle vaccine in a non-human primate model. *Gut*. 2018;67(2):372-379.
 96. Page K, Melia MT, Veenhuis RT, et al. Randomized Trial of a Vaccine Regimen to Prevent Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 2021;384(6):541-549.
 97. Pierce BG, Keck ZY, Lau P, et al. Global mapping of antibody recognition of the hepatitis C virus E2 glycoprotein: Implications for vaccine design. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113(45).
 98. Trucchi C, Orsi A, Alicino C, Sticchi L, Icardi G, Ansaldi F. State of the Art, Unresolved Issues, and Future Research Directions in the Fight against Hepatitis C Virus: Perspectives for Screening, Diagnostics of Resistances, and Immunization. *J Immunol Res*. 2016;2016:1-19.
 99. Statler VA, Espinosa C. Management of Hepatitis C in Children and Adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(6):785-790.
 100. Druyts E, Thorlund K, Wu P, et al. Efficacy and Safety of Pegylated Interferon Alfa-2a or Alfa-2b Plus Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;56(7):961-967.
 101. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, et al. The Combination of Ribavirin and Peginterferon Is Superior to Peginterferon and Placebo for Children and Adolescents With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(2):450-458.e1.
 102. Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, et al. Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: Results from the pediatric study of hepatitis C (PEDS-C) trial. *Hepatology*. 2012;56(2):523-531.
 103. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol*.

- 2010;52(4):501-507.
104. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir–sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2017;66(2):371-378.
 105. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves two hepatitis C drugs for pediatric patients. Disponível em <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-two-hepatitis-c-drugs-pediatric-patients>.
 106. European Medicines Agency. *Harvoni – Assessment Report*; 2017. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/harvoni-h-c-3850-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 107. European Medicines Agency. *Harvoni – Assessment Report*; 2020. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/harvoni-h-c-3850-x-0081-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
 108. European Medicines Agency. *Sovaldi – Assessment Report*; 2020. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sovaldi-h-c-2798-x-0059-g-epar-assessment-report-extension_.pdf.
 109. European Medicines Agency. *Maviret – Assessment Report*; 2021. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/maviret-h-c-004430-x-0033-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 110. European Medicines Agency. *Epclusa – Assessment Report*; 2021. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/epclusa-h-c-004210-x-0056-g-epar-assessment-report-variation_.pdf.
 111. U.S. Food and Drug Administration. First oral pan-genotypic HCV drugs approved for children as young as 3 years. Disponível em <https://www.fda.gov/media/154745/download>.
 112. U.S. Food and Drug Administration. New Drug Therapy Approvals 2019. Disponível em <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/new-drug-therapy-approvals-2019#additional>.
 113. Joshi S, Cohen M, Katz R, et al. A Case Series of Safety and Efficacy of Crushed Sofosbuvir in Hepatitis C Infected Patients [Poster]. Paper presented at: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD): The Liver Meeting Digital Experience; 12-15 November, 2021. Published online 2021.
 114. Whelchel K, Zuckerman AD, Koren DE, Derrick C, Bouchard J, Chastain CA. Crushing and Splitting Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C Virus Treatment: A Case Series and Literature Review. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(11).
 115. ESPGHAN. *Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children*.; 2020.
 116. Nguyen J, Barritt AS, Jhaveri R. Cost Effectiveness of Early Treatment with Direct-Acting Antiviral Therapy in Adolescent Patients with Hepatitis C Virus Infection. *J Pediatr*. 2019;207:90-96.
 117. Greenaway E, Haines A, Ling SC, Krahn M. Treatment of Chronic Hepatitis C in Young Children Reduces Adverse Outcomes and Is Cost-Effective Compared with Deferring Treatment to Adulthood. *J Pediatr*. 2020;230:38-45.e2.
 118. World Health Organization. *Progress Report on Access to Hepatitis C Treatment: Focus on Overcoming Barriers in Low- and Middle-Income Countries, March 2018*.; 2018.
 119. European Medicines Agency. *Harvoni: EPAR - Product Information*. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_pt.pdf.
 120. European Medicines Agency. *Sovaldi: EPAR - Product Information*. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sovaldi-epar-product-information_pt.pdf.
 121. European Medicines Agency. *Maviret: EPAR - Product Information*. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_pt.pdf.

122. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for all genotypes of hepatitis C in pediatric patients. Disponível em <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-all-genotypes-hepatitis-c-pediatric-patients>.
123. European Medicines Agency. *Epclusa: EPAR - Product Information*. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_pt.pdf.
124. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves New Treatment for Pediatric Patients with Any Strain of Hepatitis C. Disponível em <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pediatric-patients-any-strain-hepatitis-c>.
125. Omata M, Kanda T, Wei L, et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatol Int*. 2016;10(5):702-726.