

AVALIAÇÃO DO USO DE ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA EM CRIANÇAS COM HEPATITE C CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Evaluation of direct-acting antiviral use in children with chronic hepatitis C: systematic review

Thiago Correa Ferraz Costa¹, Jéssica Bomfim de Almeida¹

RESUMO

Introdução: Estima-se que cerca de 11 milhões de crianças sejam soropositivas para o vírus da hepatite C no mundo. Sendo assim, esse trabalho realizou uma revisão sistemática para a avaliação da eficácia e segurança terapêutica dos antivirais de ação direta em crianças com hepatite C crônica. **Métodos:** Entre setembro e outubro de 2019 foi realizada uma busca nas principais bases de dados; Cochrane Library, Medline/PubMed e Lilacs. Os descritores utilizados foram: *hepatitis C*, *direct-acting antivirals* e *children/child*. A revisão foi conduzida por dois revisores, obedecendo os critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** Foram incluídos 5 estudos, com um total de 281 pacientes, sendo 178 (63,3%) do sexo masculino e a maioria 64,1% localizados no Egito. Os genótipos mais frequentes foram 4 (65,1%) e 1a (28,8%). Quanto à eficácia, três estudos tiveram 100% de resposta virológica sustentada, enquanto os demais variaram de 97 a 99%. Os efeitos adversos mais relatados foram dor de cabeça (23,5%) e fadiga (17,6%). **Discussão:** Dos 5 estudos, 3 foram realizados no Egito, país com elevada prevalência de infecção pela hepatite principalmente o genótipo 4. Os regimes de combinação mais usados foram sofosbuvir/ledispavir e sofosbuvir/daclastavir sendo a resposta virológica sustentada considerada alta e comparável aos resultados encontrados em estudos com adultos e adolescentes. Em relação à segurança, os efeitos adversos relatados foram leves e nenhum dos estudos precisou ser interrompido. **Conclusão:** A terapia combinada de Sofosbuvir e/ou Ledispavir/ Daclastavir foi considerada eficaz e segura para o tratamento de crianças com hepatite C crônica.

Palavras-chave: Hepatite C; Agentes antivirais; Crianças.

ABSTRACT

Introduction: It is estimated that about 11 million children are seropositive for the hepatitis C virus worldwide. Therefore, this work carried out a systematic review to assess the therapeutic efficacy and safety of direct-acting antivirals in children with chronic hepatitis C. **Methods:** Between September and October 2019, a search was performed in the main databases; Cochrane Library, Medline / PubMed and Lilacs. The descriptors used were: *hepatitis C*, *direct-acting antivirals* and *children/child*. The review was conducted by two reviewers, obeying the inclusion and exclusion criteria. **Results:** Five studies were included, with a total of 281 patients, being 178 (63.3%) male and the majority 64.1% located in Egypt. The most frequent genotypes were 4 (65.1%) and 1a (28.8%). As for efficacy, three studies had a 100% sustained virological response, while the others ranged from 97.5 to 99%. The most reported adverse effects were headache (23.5%) and fatigue (17.6%). **Discussion:** Of the 5 studies, 3 were performed in Egypt, a country with a high prevalence of hepatitis C infection, mainly genotype 4. The most used combination regimens were sofosbuvir/ledispavir and sofosbuvir/daclastavir, the sustained virological response being considered high and comparable to the results found in studies with adults and adolescents. Regarding safety, the reported adverse effects were mild and none of the studies needed to be stopped. **Conclusion:** Sofosbuvir and / or Ledispavir / Daclastavir combination therapy was considered effective and safe for the treatment of children with chronic hepatitis C.

Keywords: Hepatitis C; Antivirals Agents; Child.

¹ Universidade Federal da Bahia - Campus Anísio Teixeira, Vitória da Conquista – Bahia, Brasil

Autor correspondente: Jéssica Bomfim de Almeida - Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde – Campus Anísio Teixeira. Rua Rio de Contas, 58 - Quadra 17 - Lote 58, Bairro Candeias - CEP: 45.029-094, Vitória da Conquista, BA, Brasil. Fone +55 77991338262. E-mail: jessicaobomfim@gmail.com

INTRODUÇÃO

A hepatite C é uma doença hepática causada pelo vírus da hepatite C (HCV) com gravidade variável, sendo a maioria dos casos assintomáticos, mas podendo evoluir para a forma crônica da doença ¹. Na hepatite C crônica pode haver o surgimento de fibrose e evolução para cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, insuficiência hepática e até morte ². O grau de fibrose tem correlação com a idade e o tempo de infecção, sendo que a evolução para óbito aumenta cerca de 26 vezes nos adultos quando a infecção pelo HCV é adquirido na infância ³. Estimativas apontam que 350.000 pessoas morram por ano em decorrência das complicações hepáticas dessa patologia ¹.

De acordo com estudos de base populacional, estima-se que no mundo cerca de 170 milhões de pessoas tenham sorologia positiva para o HCV, correspondendo a cerca de 2% da população mundial ^{1,4}. No Brasil, de 1999 a 2018, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 228.695 casos confirmados de hepatites C ⁵. Estima-se que a prevalência de pessoas sororreagentes seja de aproximadamente 0,7%, referente à população na faixa etária de 15 a 69 anos, o que corresponde a cerca de 700 mil casos virêmicos, que necessitam de tratamento no Brasil ^{6,7}.

Segundo Gower, et al. ⁸, estima-se que 11 milhões de crianças sejam portadoras do vírus HCV no mundo. E anualmente surgem cerca de 3 a 5 milhões de novos casos de infecção em crianças e adolescentes de 1 a 18 anos ⁹. Existe um número limitado de trabalhos relacionando a prevalência da infecção pelo HCV às diferentes faixas etárias e no Brasil faltam dados sobre a infecção pelo HCV na população pediátrica e adolescente.

O HCV é classificado como RNA da família Flaviviridae, com heterogeneidade viral alta que fez com que houvesse vários genótipos e subtipos do vírus, importantes no diagnóstico da infecção, na patogênese da doença e na resposta ao tratamento ¹⁰. A meta do tratamento para hepatite C crônica é atingir a Resposta Viroológica Sustentada (RVS) que significa ausência de RNA do HCV detectável no soro pela técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR), 12 a 24 semanas depois do término do tratamento. A RVS tem sido o indicador internacionalmente recomendado para a monitorização do tratamento de pacientes com hepatite C crônica ¹¹.

A Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), até o ano de 2011 tinha como tratamento aprovado para todos os paciente com HCV crônica a combinação dos medicamentos Interferon Peguilado (PEG-IFN) + Ribavirina (RBV) que apresentava RVS entre 40 e 50% nos pacientes com o genótipo 1 ¹². A partir de 2011 foi introduzido ao tratamento, o Boceprevir (BOC) e Telaprevir (TVR) que atuam inibindo a enzima protease serina NS3 e fazem parte da primeira geração de drogas denominadas como antivirais de ação direta (Direct-Acting Antivirals - DAAs) ¹¹. No segundo semestre de 2015, novos tratamentos para a hepatite C crônica foram aprovados pela ANVISA e foram incorporados à terapia dos pacientes pelo SUS. Essa nova série de medicamentos, inclui três DAAs: o daclatasvir, o sofosbuvir e o simeprevir que apresentam um percentual elevado de RVS em comparação com a terapia até então utilizada, chegando a 100% de efetividade; além de benefícios como: diminuição do tempo de tratamento, redução de efeitos adversos e ausência da necessidade do uso do PEG-IFN ¹³.

No ano de 2019, o Ministério da Saúde publicou uma atualização sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e coinfeções, onde já se insere o tratamento com DAAs para pacientes com idade maior ou igual a 18 anos devido aos benefícios e melhor resposta virológica sustentada, mas, ainda preconizam que pacientes entre 3 e 11 devam usar Alfapecuinterferona 2^a (180µg/1,73m²), por via subcutânea, uma vez por semana + ribavirina (15mg/kg/dia) durante 48 semanas ⁷. Os regimes baseados em Interferon (IFN), além de apresentar menor RVS e ser administrado por via subcutânea, pode causar efeitos colaterais moderados a graves, incluindo alterações hematológicas (neutropenia e trombocitopenia), fadiga, irritabilidade, febre, mialgia, artralgia, inflamação no local da injeção e disritmia que influenciam negativamente a tolerabilidade e adesão dos pacientes à terapia ⁷.

Durante a última década, o PEG - IFN + RBV combinado foi a terapia padrão para crianças infectadas pelo HCV com idades entre 3 e 17 anos. Dadas as preocupações sobre eventos adversos observados com PEG - IFN + RBV além de excelentes resultados em pacientes adultos com o uso de DAAs, o interesse mudou para a população pediátrica mais jovem, bem como para aqueles com 12 anos ou mais ¹⁴. As agências Food and Drug Administration (FDA) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2017, aprovaram o uso de sofosbuvir/ledipasvir (genótipo 1, 4) e sofosbuvir em associação com ribavirina (genótipo 2,3) para tratamento de adolescentes (12-18 anos de idade) com infecção crônica por HCV ⁹. Contudo, para crianças menores de 12 anos não há regimes com DAA aprovados para o tratamento de HCV. Sendo assim, o objetivo desse trabalho é através de uma revisão sistemática, avaliar a eficácia e segurança terapêutica dos antivirais de ação direta em crianças portadoras de HCV crônica.

MÉTODOS

Estratégia de busca

A busca por evidências da eficácia dos DAAs em crianças com hepatite C crônica foi realizada no período de setembro a outubro de 2019 nas bases de dados: Cochrane Library, Medline/PubMed e Lilacs. Na busca dos estudos foram utilizados os seguintes descritores: hepatite C (*hepatitis C*), antivirais de ação direta (*direct-acting antivirals*) e crianças (*children/child*), combinados com os operadores lógicos booleanos *AND* ou *OR*. Foi realizada busca avançada limitando para palavras presentes no título e resumo e todas as etapas da revisão sistemática foram conduzidas por dois revisores, de forma independente e cega.

Crerios de inclusão e exclusão

Nesta revisão foram incluídos estudos publicados no período de 2000 a 2019. Todos os idiomas foram contemplados, com exceção daqueles em caracteres não romanos. Com base nos títulos dos artigos selecionados, excluiu-se estudos duplicados e aqueles que não estavam relacionados ao assunto bem como os estudos que descreviam descompensação da doença hepática, co-infecção com o vírus da hepatite B (VHB) e vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hepatite auto-imune. Os resumos dos estudos restantes foram lidos. Após esta etapa, foram selecionados para leitura na íntegra os artigos que obedeceram aos seguintes critérios de inclusão: artigos que continham a taxa de resposta virológica sustentada e que possuíam DAAs (Daclatasvir, Sofosbuvir, Ledipasvir entre

outros) como pelo menos uma das drogas utilizadas no estudo. As referências dos artigos lidos foram analisadas e incluídas aquelas consideradas relevantes, mas que não apareceram na estratégia de busca eletrônica. Os artigos que possuíam população de estudo com idade inferior a 18 anos, incluindo crianças com idade menor que 12 anos foram incluídos neste estudo.

Extração e análise dados

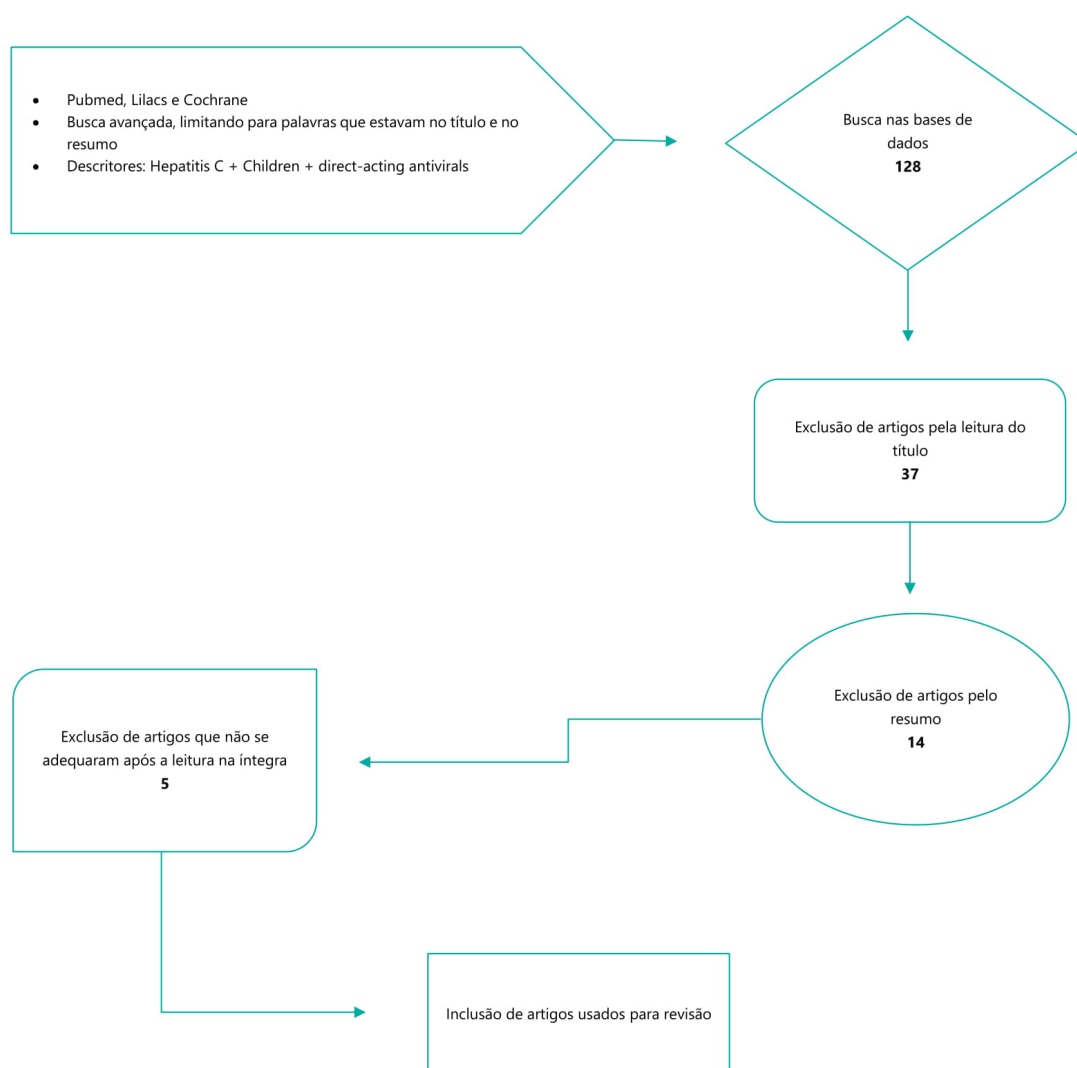
Na etapa de extração de dados, os estudos selecionados para sistematização foram analisados e algumas variáveis coletadas, como: Dados dos estudos (autor principal, ano de publicação, local do estudo e delineamento do estudo); Dados basais (amostra, características da população estudada – idade e sexo, terapias utilizadas e duração do tratamento); Desfechos de eficácia (Resposta Viroológica Sustentada) e Desfechos de segurança (qualquer Evento Adverso e descontinuação por Evento Adverso).

Os dados coletados nos artigos foram inseridos no *software Microsoft® Office Excel 2016* e a análise descritiva das variáveis do banco de dados com frequência percentual foi realizada.

RESULTADOS

O presente trabalho fez o levantamento e análise de estudos indexados em bases de dados entre janeiro de 2000 a outubro de 2019, que tiveram DAAs usados em crianças com hepatite C crônica. O fluxograma da figura 1 esquematiza a busca realizada pelos artigos que estão presentes neste trabalho. Inicialmente foram encontrados 128 artigos nas bases de dados Cochrane Library, Medline/PubMed e Lilacs, dentre os quais foram excluídos 91 a partir da leitura dos títulos. Os 37 artigos que restaram foram considerados elegíveis e tiveram os resumos lidos, após esta etapa 14 artigos foram selecionados para serem lidos na íntegra. Dos 14 estudos que foram lidos na íntegra, 5 se adequaram plenamente ao tema e aos critérios de inclusão estabelecidos na metodologia deste trabalho.

Figura 1. Fluxograma de busca em base de dados por evidências da eficácia dos antivirais de ação direta em crianças com hepatite C.



Dentre os artigos que foram escolhidos para esta revisão (Tabela 1), dois (40%) foram publicados no ano de 2018; e três (60%) foram publicados no ano de 2019. Estes artigos são ensaios clínicos e os seus resultados possuem como principal parâmetro de eficácia a RVS obtida após o tratamento com antivirais de ação direta em crianças infectadas pelo vírus da hepatite C. Os estudos apresentam amostras variadas e tempo de tratamento em semanas.

Os artigos descrevem o uso dos medicamentos, Sofosbuvir, Ledipasvir e Daclatasvir que foram utilizados em dosagens específicas conforme população de estudo. Após o tempo determinado de acompanhamento a RVS foi verificada, descrevendo-se também os principais eventos adversos relatados. Na tabela 1 é possível observar as informações que foram extraídas dos artigos selecionados.

No total os ensaios clínicos acompanharam 281 pacientes, 64,1% (n=180) localizados no Egito, 3,2 % na Espanha (n=9) e 32,7% (n= 92) distribuídos entre Austrália, Reino Unido, Nova Zelândia e Estados Unidos. Em relação ao sexo, 178 (63,3%) eram do sexo masculino e 103 (36,7%) do sexo feminino. Em relação a idade a maioria dos estudos avaliou crianças e adolescentes com idade entre 6 a 18 anos. Apenas um estudo avaliou exclusivamente crianças com idade menor que 12 anos, esses estudos são escassos devido à dificuldade em recrutar essa população específica para os ensaios clínicos. Os genótipos mais frequentes foram os genótipos 4 correspondendo a 183 (65,1%); 1 a = 81 (28,8%); 1b = 14 (5,0 %); 1I = 1 (0,3%) e 3a = 2 (0,7%).

Todos os estudos tiveram o tempo de tratamento de 12 semanas e para alguns pacientes que apresentavam cirrose ou uso prévio de PEG-INF o tratamento foi expandido para 24 semanas, como no estudo de Murray et al.¹⁵. Quanto à eficácia, três estudos tiveram 100% de resposta virológica sustentada, enquanto os demais variaram de 97 a 99%. Os efeitos adversos mais relatados foram

dor de cabeça 23,5% (4/5), fadiga 17,6% (3/5), dor abdominal (2/5) 11,8%, febre (2/5) 11,8%, náusea (1/5) 5,8%, dor muscular (1/5) 5,8%, aftas orais (1/5) 5,8%, prurido (1/5) 5,8%, diminuição do apetite (1/5) 5,8% e fraqueza (1/5) 5,8%. Entretanto, em nenhum dos estudos o tratamento foi interrompido.

A grande maioria dos estudos (80%, 4/5) avaliaram sofosbuvir e ledipasvir (SOF/LED) na dose fixa de 400 mg + 90 mg para pacientes com idade de 12 a 18 anos, enquanto pacientes com idade < 12 anos usavam ledipasvir 45 mg + sofosbuvir 200 mg comprimido ambos por 12 semanas. Dois estudos realizados no oriente médio verificaram bons resultados dessa combinação no genótipo 4 da doença. O estudo de El-Araby et al.¹⁶ realizado no Egito teve a maior amostra populacional, onde foram acompanhados 100 pacientes, com idade média de 13,8 anos. Todos os pacientes estavam infectados com o genótipo 4 do vírus e os resultados obtidos foram de 100 % de RVS para todos os pacientes ao fim do estudo, sendo a combinação SOF/LED de dose fixa considerado segura e eficaz para crianças e adolescentes e sem efeitos colaterais significativos relatados. Em outro estudo também realizado no Egito por El-Karakasy, et al.¹⁷ em 40 indivíduos, com idade média de 13.9 anos, o tratamento com SOF/LED foi bem tolerado em crianças e adolescentes infectados com o genótipo 4, com alta taxa de sucesso, RSV 100% e efeitos colaterais insignificantes.

Outros dois estudos que avaliaram a associação de SOF/LED em uma população com genótipos mais diversificados também obtiveram bons resultados. O estudo de Quintero et al.¹⁸ realizado na Espanha, incluindo 9 pacientes com idade média de 14,8 anos, sendo 4 infectados com HCV genótipo 1a, 4 com genótipo 1b e 1 paciente com o genótipo 4 apresentou RVS de 100% alcançada em todos os pacientes na 12ª semana. Este estudo teve a menor amostra populacional e avaliou diferentes genótipos, onde a terapia foi considerada segura e eficaz.

Tabela 1. Dados dos artigos selecionados para revisão sobre o uso de antivirais de ação direta em crianças com hepatite C crônica.

Autor/Ano	Local de estudo	Tipo de Estudo	Amostra (n)	Idade Média	Sexo*	Genótipos do HCV	Medicamentos	Tempo de Tratamento (semanas)	RVS**	Evento Adverso
El-Araby et al. 16 2019	Egito	Prospectivo Observacional	100	13,8 (9 a 18 anos)	66 M 34 F	Gen 4 = 100	Sofosbuvir 400mg	12 semanas	100 %	Leves que não levaram à interrupção do tratamento. Mais relatados: fadiga, dor de cabeça, fraqueza, náusea e dor abdominal.
							Ledipasvir 90mg			
Quintero et al. 18 2019	Espanha	Prospectivo Observacional	9	14,8 (6 a 18 anos)	7 M	Gen 1 a = 4	Sofosbuvir 200mg	12semanas	100 %	Leves que não levaram à interrupção do tratamento. Mais relatados: cefaléia leve, aftas orais.
						Gen 1 b = 4	Ledipasvir 45mg			
		Aberto			2 F	Gen 4 =1	Sofosbuvir 400mg			
						Ledipasvir 90mg				
						(12 -18 anos)				

Continuação

Autor/Ano	Local de estudo	Tipo de Estudo	Amostra (n)	Idade Média	Sexo*	Genótipos do HCV	Medicamentos	Tempo de Tratamento (semanas)	RVS**	Evento Adverso
Abdel Ghaffar et al. ¹⁹ 2019	Egito	Prospectivo	40	12,2	25 M	Gen 4	Sofosbuvir 400mg/ 200mg	12 semanas	97 %	Leves e nenhum exigiu a interrupção do medicamento Mais relatados: Febre baixa, fadiga, dor muscular, prurido e diminuição do apetite.
		Aberto		(8 a 18 anos)	15 F		Daclastavir			
		Não controlado		60 mg /30mg						
Murray et al. ¹⁵ 2018	Austrália	Estudo de fase II multicêntrico	92	9,0	54 M	Gen 1 a = 77	Sofosbuvir 200mg	12 semanas	99 %	Leves ou moderados que não levaram à interrupção do tratamento. Mais relatados: dor de cabeça, febre e dor abdominal.
	Estados Unidos					Gen 1 b = 10		24 semanas		
	Nova Zelândia					Gen 1 l = 1		(Cirróticos e uso prévio de Interferon)		
	Reino Unido					Gen 3 a = 2				
						Gen 4 = 2				
El-Karaksy et al. ¹⁷ 2018	Egito	Prospectivo	40	13,9	26 M	Gen 4 = 40	Sofosbuvir 400mg	12 semanas	100 %	Leves e nenhum exigiu a interrupção do medicamento Mais relatados: fadiga, dor de cabeça, náusea, irritabilidade e tontura.
				(12 a 18 anos)	14 F		Ledipasvir 90mg			

*M = masculino, F = feminino; ** RVS = Resposta Virológica Sustentada

O segundo estudo foi realizado por Murray, et al. ¹⁵, sendo considerado o estudo mais robusto por ser um ensaio clínico multicêntrico aberto de fase II, em Washington (USA) em que se testou a segurança e eficácia da utilização do SOF/LED com ou sem Ribavirina em crianças com HCV. O estudo contou com 92 pacientes, com idade média de 9 anos. 96% tinham genótipo 1 (77 genótipo 1a, 10 genótipo 1b e 1 genótipo 1l), 2% (n = 2) possuíam o genótipo 4 e 2% (n = 2) possuía o genótipo 3. Na terapia foi utilizado sofosbuvir 200mg + ledipasvir 45mg diariamente por 12 semanas, com exceção de pacientes cirróticos que já haviam experimentado tratamento com interferon e positivos para o genótipo 1 do HCV, que tiveram o tratamento com período de 24 semanas, os com o genótipo 3, com ou sem cirrose receberam além dos medicamentos anteriormente citados, ribavirina por 24 semanas. Os resultados revelaram uma RVS de 99 % ao fim do tratamento para SOF/LED 12 semanas, 100% para SOF/LED 24 semanas e 100% para SOF/LED mais ribavirina 24 semanas. Para todos os pacientes, foi realizada análise farmacocinética. Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a eventos adversos e o tratamento não afetou o desenvolvimento puberal durante 12 semanas após o término. Em resumo, SOF/LED uma vez ao dia com ou sem ribavirina foi altamente eficaz e seguro para crianças de 6 a <12 anos com genótipo 1, 3 e 4 do HCV. Esse foi o estudo mais completo que avaliou exclusivamente crianças e possibilitou avaliar a eficácia do esquema em vários genótipos distintos. Apenas um estudo de Abdel Ghaffar, et al. ¹⁹ utilizou outro esquema distinto com as drogas sofosbuvir e daclastavir (SOF/DCV) por um período de 12 semanas. A amostra foi composta por 40 indivíduos do Egito, sendo utilizado sofosbuvir 400 mg + daclastavir 60 mg para indivíduos com peso ≥ 45 kg, e sofosbuvir 200 mg + daclastavir 30 mg para os

pacientes com peso entre 17 e 45 kg, ambos os esquemas em dose fixa diária. Os resultados apontaram uma RVS na 12ª semana de 97 %. Neste estudo todos os pacientes acompanhados tiveram os testes hematológicos, hepáticos e da função renal inalterados até ao final do estudo e os efeitos colaterais observados foram leves, não levando à interrupção do tratamento. E a terapia combinada de SOF/DCV mostrou-se eficaz e segura no tratamento de crianças com HCV genótipo 4.

DISCUSSÃO

O desenvolvimento do tratamento oral livre de interferon, através do surgimento dos DAAs revolucionou a terapia da infecção pelo HCV. Atualmente, esse regime antiviral é altamente eficaz, seguro e bem tolerado estando disponível para tratar adultos com infecção por hepatite C ¹³. O tratamento em crianças ainda inclui regimes com interferon, mas uma nova era para o tratamento da infecção pediátrica pelo HCV pode estar a caminho. Nesta revisão, os artigos selecionados foram recentemente publicados, principalmente nos anos 2018 e 2019, mostrando a emergência desse assunto já que falta informação sobre eficácia e segurança dos DAAs nessa população específica que inclui menores de 12 anos. Desde 2011, existem regimes terapêuticos com DAAs para o tratamento de adultos com hepatite C, porém oito anos depois a investigação sobre o uso dos DAAs em crianças ainda está lenta. Apenas cinco artigos completos foram publicados e 7 ensaios clínicos estão em andamento.

Observou-se que 3 dos 5 estudos avaliados foram realizados no Egito, país que historicamente possui elevada prevalência de infecção pelo HCV, sobretudo pelo genótipo 4. Tais índices resultam das más práticas de segurança durante a tentativa de erradicação anti-esquistossomótica durante a década de 1950, bem como a outras práticas médicas de baixa segurança²⁰. Outros estudos mostram que a prevalência de HCV em idade pediátrica no Egito também é alta, variando de 1,4 a 5,8%²¹ em comparação com outros países como o Estados Unidos com prevalência mais baixa, variando de 0,2 a 0,4%²². O genótipo 4 do HCV foi o mais predominante sendo detectado em 64,1% dos pacientes acompanhados nos estudos, isso acontece porque este genótipo é o mais prevalente no oriente médio e a maioria dos estudos ocorreram nessa região. O genótipo 1 é prevalente no mundo, sendo responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3 (30%)²³. O mesmo se observa no Brasil, com pequenas variações na proporção de prevalência desses genótipos. O genótipo 2 é frequente na região Centro-Oeste (11% dos casos), enquanto o genótipo 3 é mais comumente detectado na região Sul (43%)^{7,24}.

Os DAAs têm um papel especial para cumprir as metas de redução da hepatite viral até 2030 e a OMS recomenda a priorização do tratamento do HCV, incluindo a otimização dos mecanismos de financiamento desses medicamentos. Para alcançar esses objetivos o tratamento dos indivíduos infectados é essencial, no entanto, identificar todos os infectados pelo HCV, bem como os custos e disponibilidade das terapias mais recentes, continuam sendo as principais barreiras. Custos estimados para uma semana de tratamento varia de aproximadamente US\$ 150 a US\$ 500 em alguns países²⁵. Os DAAs são altamente eficazes e quando usados em regimes de combinação, resultam em altas taxas de resposta virológica sustentada, geralmente 90% ou maior quando administrado em regimes relativamente curtos²⁶.

Os regimes de combinação mais usados nos estudos em crianças foi sofosbuvir/ledispavir (400mg/ 90mg ou 200/45mg) e apenas um estudo avaliou o uso sofosbuvir/daclastavir (400mg/ 60mg ou 200/30mg). O período de tempo de tratamento para todos os regimes foi de 12 semanas e quanto à eficácia avaliada através RVS essa variou de 97 a 100% nos estudos, sendo considerada alta e comparável a eficácia encontrada em estudos com adultos e adolescentes. A eficácia do sofosbuvir/ledispavir no tratamento de adultos com HCV para o genótipo 1 foi estabelecido em vários ensaios de fase III, com dose fixa de 400 mg/90mg, variando de 341 a 865 pacientes e com taxas de RVS na 12^o $\geq$ 93%²⁷. Dados de um estudo aberto de fase múltipla, multicêntrico avaliando a segurança e eficácia do SOF/LED 400mg/90mg uma vez ao dia por 12 semanas em 100 pacientes adolescentes de 12 a 17 anos com genótipo 1 do HCV mostrou uma excelente taxa de RVS de 98%²⁸.

Em relação à segurança, os efeitos adversos mais relatados nos estudos selecionados foram dor de cabeça, fadiga, dor abdominal, febre e náusea. Os efeitos foram considerados leves e nenhum dos estudos precisou ser interrompido. Ao comparar a combinação de DAAs com o uso de PEG - IFN + RBV por 48 semanas em estudo realizado em crianças egípcias com genótipo 4 observou-se RVS de apenas 42% com inúmeros efeitos colaterais, embora as crianças tolerassem esse regime melhor que os adultos, uma proporção substancial experimentou eventos adversos, incluindo sintomas semelhantes ao de gripe, incluindo febre, diminuição do apetite, astenia e fadiga e complicações hematológicas como anemia,

leucopenia e neutropenia que exigia a descontinuação prematura do tratamento alguns casos. Além disso, as terapias baseadas em IFN poderiam causar efeitos colaterais irreversíveis após a terapia, como doenças da tireóide, diabetes, complicações oftalmológicas e comprometimento do crescimento²⁹. Porém, os DAAs não estão disponíveis nem acessível na maioria dos países e o custo do PEG - IFN + RBV é substancialmente mais baixo.

A eliminação do HCV pediátrico é um objetivo importante, pois a infecção na infância está associada a doenças relacionadas ao HCV avançadas na vida adulta que levam à morbimortalidade e, além disso, representa um enorme fardo econômico. Os DAAs demonstraram ser seguros e eficazes na população estudada. No entanto, apesar dos regimes promissores do DAA, o custo atual é alto nos países desenvolvidos e os DAAs podem não estar amplamente disponível para crianças nos países em desenvolvimento¹⁴. Além disso, a maioria dos estudos apresentava um pequeno número de pacientes e não incluía nenhum monitoramento dos efeitos potenciais dos medicamentos sobre desenvolvimento puberal.

CONCLUSÃO

A terapia combinada de Sofosbuvir e/ou Ledispavir/ Daclastavir foi considerada eficaz e segura para o tratamento de crianças com hepatite C crônica. Os estudos avaliados mostraram que o uso de DAA em crianças tem uma melhor resposta virológica sustentada quando comparada a terapia atual que inclui PEG - IFN + RBV, além dos benefícios em relação a via de administração, menor tempo de tratamento e os efeitos adversos leves que não levaram a interrupção do tratamento. No entanto, são necessários mais estudos com o intuito de recrutar um maior número de pacientes com faixa etária menor que 12 anos para estender o uso dos esquemas com DAA avaliando a farmacocinética, o monitoramento dos efeitos potenciais dos medicamentos sobre desenvolvimento puberal a longo prazo e avaliação do custo-benefício.

REFERÊNCIAS

1. Kretzer IF, do Livramento A, da Cunha J, et al. Hepatitis C worldwide and in Brazil: silent epidemic--data on disease including incidence, transmission, prevention, and treatment. *TheScientificWorldJournal* 2014;2014:827849.
2. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *2001*;345:41-52.
3. Omeland LH, Krarup H, Jepsen P, et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. *Journal of hepatology* 2010;53:36-42.
4. Martins T, Narciso-Schiavon JL, de Lucca Schiavon LJRdAMB. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *2011*;57:107-112.
5. Ministério da Saúde B. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais. In, 2019 ed. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis - MINISTÉRIO DA SAÚDE: 2019.
6. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, et al. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. *J Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2019;23:182-190.
7. Ministério da Saúde B. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. In: Departamento de Vigilância PeCdIST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, ed., 1^o ed2019.
8. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology* 2014;61:S45-57.
9. Indolfi G, Serranti D, Resti M. Direct-acting antivirals for children and adolescents with chronic hepatitis C. *The Lancet Child & adolescent health* 2018;2:298-304.
10. Farci P, London WT, Wong DC, et al. The natural history of infection with hepatitis C virus (HCV) in chimpanzees: comparison of serologic responses

- measured with first- and second-generation assays and relationship to HCV viremia. *The Journal of infectious diseases* 1992;165:1006-1011.
11. Hepatology Jo. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C Virus Infection. In. EASL: ELSEVIER; 2013.
 12. Mello CEB. Tratamento da hepatite crônica pelo vírus C: Novas perspectivas. *JBM* 2014;102.
 13. Velosa J, Serejo F, Ramalho F, et al. A practical guide for antiviral therapy of chronic Hepatitis C. 2014;21:221-230.
 14. Karnsakul W, Schwarz KB. Management of Hepatitis C Infection in children in the era of Direct-acting Antiviral Agents. 2019;26:1034-1039.
 15. Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, et al. Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2018;68:2158-2166.
 16. El-Araby HA, Behairy BE, El-Guindi MA, et al. Generic sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of genotype 4 chronic hepatitis C in Egyptian children (9-12 years) and adolescents. *Hepatology international* 2019.
 17. El-Karakasy H, Mogahed EA, Abdullatif H, et al. Sustained Viral Response in Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus-infected Children and Adolescents Treated With Sofosbuvir/Ledipasvir. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2018;67:626-630.
 18. Quintero J, Juampérez J, Julio E, et al. Combinación de ledipasvir/sofosbuvir como tratamiento de la infección crónica por hepatitis C. *Anales de Pediatría* 2019;90:141-147.
 19. Abdel Ghaffar TY, El Naghi S, Abdel Gawad M, et al. Safety and efficacy of combined sofosbuvir/daclatasvir treatment of children and adolescents with chronic hepatitis C Genotype 4. *Journal of viral hepatitis* 2019;26:263-270.
 20. Guerra J, Garenne M, Mohamed MK, et al. HCV burden of infection in Egypt: results from a nationwide survey. *Journal of viral hepatitis* 2012;19:560-567.
 21. Barakat SH, El-Bashir N. Hepatitis C virus infection among healthy Egyptian children: prevalence and risk factors. *Journal of viral hepatitis* 2011;18:779-784.
 22. Denniston MM, Jiles RB, Drobeniuc J, et al. Chronic hepatitis C virus infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010. *Annals of internal medicine* 2014;160:293-300.
 23. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2015;61:77-87.
 24. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil %J *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2005;38:41-49.
 25. Hellard M, Pedrana A, Scott N. Targeted direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C: A financial reality or an obstacle to elimination? *Journal of hepatology* 2017;66:270-272.
 26. Spera AM, Eldin TK, Tosone G, et al. Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? 2016;8:557.
 27. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Infectious diseases* 2015;15:645-653.
 28. 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 (Baltimore, Md)* 2017;66:371-378.
 29. El-Karakasy HM, Mogahed EA, El-Raziky MS, et al. Safety and efficacy of combined treatment with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin for HCV genotype 4 in children. 2016;36:1-8.