



NORMA

NÚMERO: 027/2017

DATA: 28/12/2017

ASSUNTO: Avaliação Diagnóstica da Infecção por Vírus da Hepatite C
PALAVRAS-CHAVE: Hepatite C
PARA: Médicos do Sistema de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.min-saude.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde, do Programa Nacional para as Hepatites Virais e para a área da Infecção VIH-SIDA e Tuberculose e da Ordem dos Médicos, a Direção-Geral da Saúde emite a seguinte:

NORMA*

1. A avaliação diagnóstica da infeção por vírus da hepatite C (VHC) deve ser realizada tendo por base (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação 1)^{1,2}:
 - a) A existência de comportamentos de risco acrescido;
 - b) A exposição prévia a este vírus.
2. A avaliação diagnóstica da infeção por vírus da hepatite C (VHC) deve, ainda, ser realizada de modo progressivo tendo por base a prevalência da hepatite C no grupo populacional (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação 1)^{1,2}.
3. A prescrição do estudo laboratorial da infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) deve ser efetuada nas seguintes situações:
 - a) Quando existe doença hepática não esclarecida e/ou hepatite crónica, incluindo aumento da aminotransferase do aspartato (ALT) (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação 1)³;

* A tabela de níveis de evidência e graus de recomendação da presente Norma é a definida pelo *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group updated 2016-04* em <http://www.gradeworkinggroup.org/>



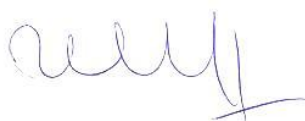
- b) Em pessoas que consumiram drogas por via inalada ou injetada, no passado recente ou remoto, incluindo aquelas que se injetaram unicamente uma vez e que não se consideram com comportamento aditivo (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação 1)^{2,3,4,5,6,7};
- c) Em pessoas com condições associadas a uma alta prevalência de infeção por VHC: (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação 1)^{2,3,4,7,8}:
 - i. As com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH);
 - ii. As com hemofilia, que receberam concentrados de fatores da coagulação previamente a 1987;
 - iii. As que alguma vez fizeram hemodiálise.
- d) Em pessoas que, antes de julho de 1992, foram sujeitas a transfusão ou transplantação de órgão(s) (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação 1)^{2,3,4,7,9};
- e) Em pessoas que, depois de julho de 1992, receberam sangue ou seus derivados de dador que, posteriormente, apresentou resultado positivo para infeção por VHC (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação 1)^{2,3,4,7,9};
- f) Em crianças nascidas de mães infetadas por vírus da Hepatite C (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação 1)^{2,3,4,7,10,11,12,13};
- g) Em pessoas que sofreram uma picada de agulha, acidente com dispositivos médicos cortantes ou perfurantes ou uma exposição da mucosa a sangue de indivíduo portador de infeção por vírus da Hepatite C (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação 1)^{2,3,4,7};
- h) Em parceiros sexuais de indivíduos infetados por vírus da Hepatite C (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação 1)^{2,3,4,7,14,15};
- i) Em pessoas que alguma vez estiveram privadas de liberdade (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação 2)^{2,3,4,7,16,17};
- j) Em pessoas sexualmente ativas com indicação para profilaxia pré-exposição ao vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação 1)³;



- k) Em pessoas trabalhadoras do sexo e em pessoas com múltiplos parceiros sexuais, particularmente com práticas sexuais potencialmente traumáticas (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação 1).
4. Nas pessoas com indicação para estudo laboratorial da infeção pelo vírus da hepatite C (VHC), deve ser prescrito inicialmente teste para pesquisa de anticorpos antivírus da hepatite C, por método imunoenzimático de rastreio ou por teste rápido (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação 1)^{2,3,7,18,19}.
5. Na presença de um resultado reativo de pesquisa de anticorpos antivírus da hepatite C, deve realizar-se, em consulta de especialidade hospitalar, um teste molecular de ácido nucleico para a deteção de ácido ribonucleico (ARN) de VHC, para estabelecer ou excluir o diagnóstico de infeção crónica por VHC (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação 1)^{2,3,7,18,19}.
6. Quando o resultado da pesquisa de ARN do VHC é positivo, a pessoa deve ser informada que tem uma infeção ativa (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação 1)^{2,3,7,18,19}.
7. Quando o resultado da pesquisa de ARN do VHC é negativo, a pessoa deve ser informada que não tem evidência de infeção ativa, com exceção das situações em que existe suspeita de infeção recente, bem como na presença de evidência clínica de doença por VHC (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação 1)^{2,3,7,18,19}.
8. Os testes moleculares para a pesquisa e quantificação de ARN do vírus da hepatite C devem ser prescritos e realizados (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação 1)^{2,3,7,18,19}:
- a) Em pessoas com resultado reativo para a pesquisa de anticorpos para o vírus da hepatite C;
 - b) Antes, durante e após tratamento - usando um método quantitativo de alta sensibilidade (*polymerase chain reaction* (PCR) quantitativo – carga viral);
 - c) Pessoas com doença hepática não explicada, com pesquisa reativa de anticorpos antivírus da hepatite C e imunocomprometidos ou em que se suspeita de infeção por vírus da hepatite C;

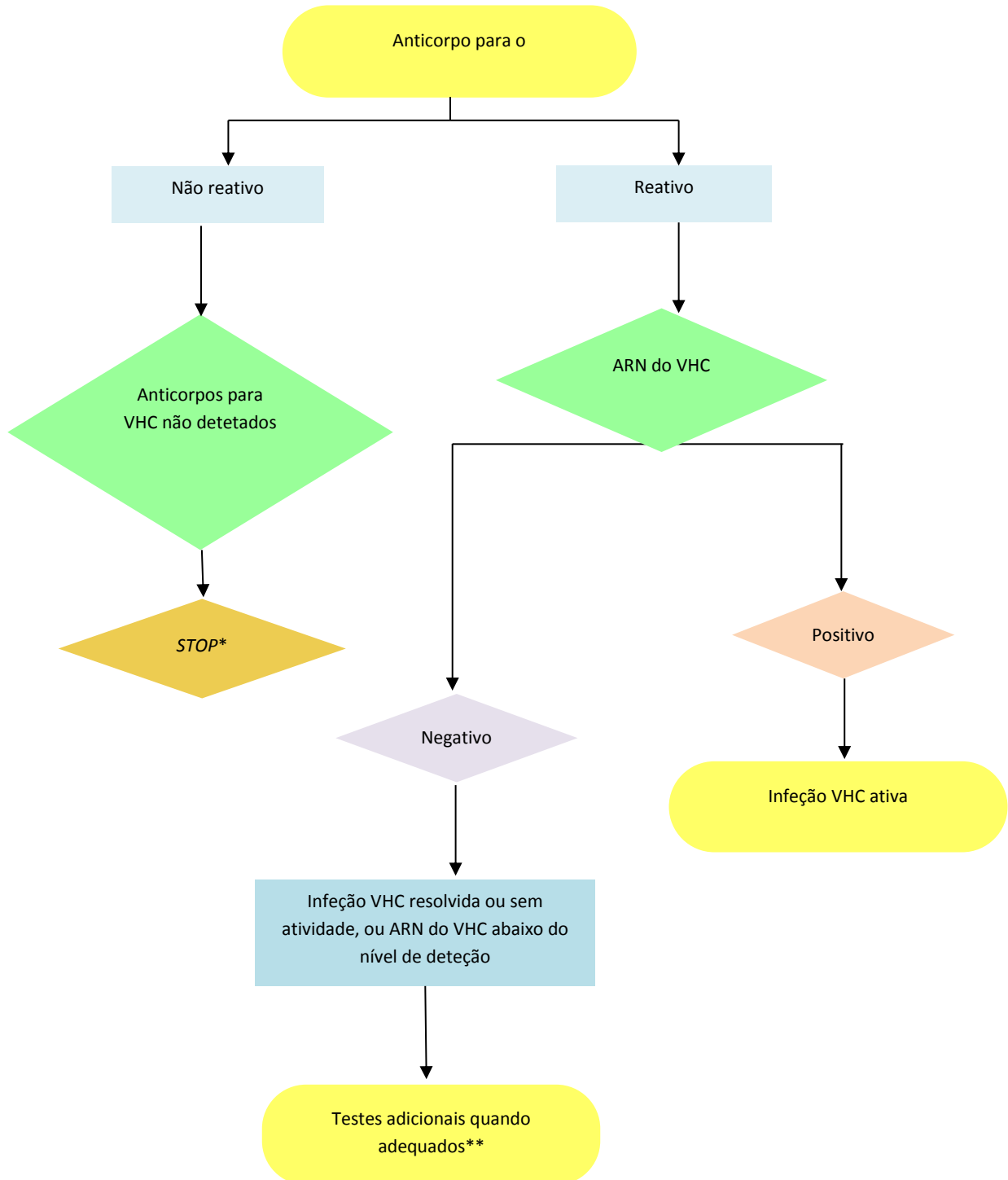


- d) Pessoas com suspeita clínica de reinfeção.
9. Os resultados dos testes obtidos por métodos moleculares quantitativos (RT-PCR) devem ser reportados em unidades internacionais, em vez de número de cópias (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação 1)²⁰⁻²².
10. Na pessoa com infeção ativa, deve ser prescrita a determinação do genótipo do VHC, por forma a determinar-se o esquema de tratamento mais adequado (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação 1)^{2,3,7,18,19}.
11. Qualquer exceção à presente Norma, deve ser fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.
12. O conteúdo da presente Norma será atualizado sempre que a evidência científica assim o determine.
13. A presente Norma revoga a Norma da Direção-Geral da Saúde n.º 59/2011, de 28/12/2011.



Graça Freitas
Diretora-Geral da Saúde

ALGORITMO CLÍNICO



* Para as pessoas que possam ter sido expostas ao VHC nos últimos 6 meses, recomenda-se o teste de ARN do HCV ou a repetição do teste de anticorpos antivírus da Hepatite C. Para pessoas imunocomprometidas, com risco de não expressar anticorpos, pode-se considerar o teste do ARN do HCV.

**Caso haja suspeita de infeção recente, o teste deve ser repetido, bem como na presença de evidência clínica de doença por VHC.

Norma nº 027/2017 de 28/12/2017

5/14

INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Organizacional

- A. Deve ser referenciada a consulta de especialidade hospitalar, a efetivar no prazo máximo de 60 dias, a pessoa com resultado positivo de pesquisa de anticorpos antivírus da Hepatite C.
- B. Deve ser referenciada a consulta de comportamentos aditivos e dependências, da DICAD (Divisão de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e Dependências) da ARS (Administração Regional de Saúde) ou consulta de psiquiatria, conforme aplicável, a efetivar no prazo máximo de 60 dias, a pessoa com comportamentos aditivos e dependências.

Clínica

- A. A pessoa e/ou o representante legal devem ser informados e esclarecidos acerca da situação clínica e da importância da realização do meio complementar de diagnóstico.
- B. A prescrição para estudo laboratorial da infeção pelo vírus da Hepatite C (VHC) deverá ser efetuada em pessoas provenientes de países de endemicidade intermédia ou elevada para hepatite C (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação 2).
- C. A prescrição para estudo laboratorial da infeção pelo vírus da Hepatite C (VHC) deverá ser efetuada em pessoas com tatuagens, *piercings* ou escarificações realizadas com recurso a partilha de materiais (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação 2)².
- D. Só deve ser prescrito rastreio seriado ou periódico de anticorpos antivírus da hepatite C em indivíduos com comportamentos de risco recorrentes (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação 2)³.
- E. Os testes moleculares para a pesquisa e quantificação de ARN do vírus da Hepatite C prescritos e realizados em pessoas com doença hepática não explicada, com pesquisa negativa de anticorpos antivírus da hepatite C e imunocomprometidos ou em que se suspeita de infeção por vírus da hepatite C referem-se, entre outras, a pessoas hemodialisadas, transplantadas ou com infeção por VIH.

- F. Exames laboratoriais que detetam anticorpos para o VHC são usados quer para rastreio, quer para diagnóstico de infeção por VHC. Estes anticorpos podem ser detetados no soro, no plasma ou nos líquidos orais por métodos imunoenzimáticos ou imunoensaios indiretos^{2,3,7,18-22}.
- G. Os testes rápidos, embora de fácil execução e céleres no resultado, apresentam uma maior dependência do utilizador, pelo que o recurso aos mesmos deve ter sempre presente esta circunstância²³.
- H. A especificidade dos atuais testes é superior a 99%. Resultados falsos positivos podem surgir, mais frequentemente, quando se testam populações onde a prevalência da infeção do VHC é baixa. Resultados falsos negativos podem ocorrer em situações de imunodeficiência, como a infeção por VIH, recetores de transplantes de órgãos, pessoas com hipo e agamaglobulinemias e em pessoas que realizam hemodiálise e na fase precoce da infeção²⁰⁻²².
- I. Para o diagnóstico deverá ser utilizado um método molecular quantitativo e sensível, porque também fornece informação quanto à virémia, que é útil no tratamento subsequente.
- J. Os atuais exames moleculares quantitativos de amplificação em tempo real (RT-PCR) conseguiram uma sensibilidade (de 10-50 UI/ml) que dispensa o recurso, anteriormente justificado, a testes qualitativos, anteriormente mais sensíveis. Um teste altamente sensível com os limites referidos anteriormente é adequado para monitorização durante o tratamento. Todos os métodos moleculares quantitativos (RT-PCR), atualmente disponíveis, têm uma especificidade de 98 a 99%. Desde 1997, a Organização Mundial de Saúde estabeleceu o primeiro padrão internacional de ARN de VHC para métodos de ácidos nucleicos, em unidades internacionais (UI)²⁰⁻²².
- K. Para fins de monitorização, é importante usar o mesmo teste laboratorial no exame de amostras colhidas antes e após a terapêutica.

INSTRUMENTO DE AUDITORIA CLÍNICA INTERNA

Instrumento de Auditoria Clínica				
Norma " Avaliação Diagnóstica da Infecção por Vírus da Hepatite C "				
Unidade:				
Data: __/__/__		Equipa auditora:		
1: Consentimento Informado				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que quando o resultado da pesquisa de ácido ribonucleico (ARN) do VHC é positivo, a pessoa é informada que tem uma infeção ativa				
Existe evidência de que quando o resultado da pesquisa de ácido ribonucleico (ARN) do VHC é negativo a pessoa é informada que não tem evidência de infeção ativa com exceção das situações em que existe suspeita de infeção recente, bem como na presença de evidência clínica de doença por VHC				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
2: Avaliação Diagnóstica				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a avaliação diagnóstica da infeção por vírus da hepatite C (VHC) é realizada na pessoa tendo por base: a existência de comportamentos de risco acrescido e/ou a exposição prévia a este vírus				
Existe evidência de que a avaliação diagnóstica da infeção por vírus da hepatite C (VHC) é, ainda, realizada de modo progressivo tendo por base a prevalência da hepatite C no grupo populacional				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
3: Indicações Clínicas				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a prescrição do estudo laboratorial da infeção pelo vírus da Hepatite C (VHC) é efetuada nas seguintes situações:				
Quando existe doença hepática não esclarecida e/ou hepatite crónica, incluindo aumento da aminotransferase do aspartato (ALT)				
Em pessoa que consumiu drogas por via inalada ou injetada, no passado recente ou remoto, incluindo aquela que se injetou unicamente uma vez e que não se considera com comportamento aditivo				
Em pessoa com condição associada a uma alta prevalência de infeção por VHC: a com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH); a com hemofilia, que recebeu concentrados de fatores da coagulação previamente a 1987; a que alguma vez fez hemodiálise				
Em pessoa que, antes de julho de 1992, foi sujeita a transfusão ou transplantação de órgão(s)				
Em pessoa que, depois de julho de 1992, recebeu sangue ou seus derivados de dador que, posteriormente, apresentou resultado positivo para infeção por VHC				
Em criança nascida de mãe infetada por vírus da hepatite C				
Em pessoa que sofre uma picada de agulha, acidente com dispositivos médicos cortantes ou perfurantes ou uma exposição da mucosa a sangue de indivíduo portador de infeção por vírus da Hepatite C				
Em parceiro(s) sexual(is) de indivíduo infetado por vírus da hepatite				
Em pessoa que alguma vez esteve privada de liberdade				
Em pessoa sexualmente ativa com indicação para profilaxia pré-exposição ao vírus da imunodeficiência humana do tipo 1				
Em pessoa trabalhadora do sexo e em pessoa com múltiplos parceiros sexuais, particularmente, com práticas sexuais potencialmente traumáticas				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			

4: Meios Complementares de Diagnóstico				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na pessoa com indicação para estudo laboratorial da infeção pelo vírus da Hepatite C (VHC), é prescrito inicialmente teste para pesquisa de anticorpos antivírus da hepatite C, por método imunoenzimático de rastreio ou por teste rápido				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
5: Testes moleculares				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na pessoa com um resultado reativo de pesquisa de anticorpos antivírus da hepatite C é realizada consulta de especialidade hospitalar, um teste molecular de ácido nucleico para a deteção de ácido ribonucleico (ARN) de VHC, para estabelecer ou excluir o diagnóstico de infeção crónica por VHC				
Existe evidência de que os testes moleculares para a pesquisa e quantificação de ARN do vírus da hepatite C são prescritos e realizados:				
Em pessoa com resultado reativo para a pesquisa de anticorpos para o vírus da hepatite C				
Antes, durante e após tratamento - usando um método quantitativo de alta sensibilidade (<i>polymerase chain reaction</i> (PCR) quantitativo - carga viral)				
Em pessoa com doença hepática não explicada, com pesquisa reativa de anticorpos antivírus da hepatite C e imunocomprometidos ou em que se suspeita de infeção por vírus da hepatite C				
Em pessoa com suspeita clínica de reinfeção				
Existe evidência de que o resultado do teste obtido por método molecular quantitativo (RT-PCR) é reportado em unidades internacionais, em vez de número de cópias				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
6: Determinação de Genótipo do VHC				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na pessoa com infeção ativa, é prescrita a determinação do genótipo do VHC, por forma a se determinar o esquema de tratamento mais adequado				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			

Avaliação de cada padrão: $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$

FUNDAMENTAÇÃO

- A. Em termos mundiais a hepatite viral A é a mais frequente, mas nos países desenvolvidos são as hepatites virais crónicas (particularmente as hepatites B e C) as que se revestem de maior impacto em termos de morbilidade e mortalidade, ao serem as principais causas de doença hepática crónica. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde (Relatório do Programa Nacional para as Hepatites Virais 2017).
- B. Na Região Europeia, da OMS, estima-se que mais de 13 milhões de pessoas vivam com infeção crónica por vírus da hepatite B (VHB) e mais de 15 milhões com infeção crónica por vírus da hepatite C (VHC). Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Relatório do Programa Nacional para as Hepatites Virais 2017.
- C. Em 2015, o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) apontava para prevalências estimadas das infeções por VHB e VHC na UE/EEE de 0,9% e 1,1%, respetivamente, com um total estimado de 4,7 milhões de infeções crónicas por VHB e 5,6 milhões por VHC.
- D. Em Portugal, em relação à hepatite C, e desde a implementação do Portal da Hepatite C da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), mais de 17.000 pessoas já foram assinaladas como vivendo com infeção crónica²⁴.
- E. Quando se analisa a situação em populações específicas, e de acordo com a informação constante na plataforma de registo dos doentes em hemodiálise, os dados referentes a 2016 revelam a existência de 293 casos de infeção crónica por VHC, que maioritariamente já foram tratados ou se encontram em tratamento²⁴.
- F. Já segundo o Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD), em relação à hepatite C, referentes a utentes ativos consumidores de drogas, indicam que 60,03% apresenta anticorpos para o VHC, e quando se analisa a população que alguma vez na vida injetou drogas este valor ascende para 88,45%²⁴.
- G. Os dados disponibilizados pelo Instituto Português do Sangue e da Transplantação, referentes a 2016, mostram a identificação de 22 casos de hepatite C correspondendo a uma taxa de incidência de 2,14/100.000 habitantes e uma taxa de prevalência de 10,12/100.000 habitantes. %. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde²⁴.

- H. A presente Norma pretende promover o diagnóstico das pessoas que vivem com infeção ativa pelo vírus da hepatite C, tendo em vista contribuir para o objetivo de eliminação da hepatite C crónica em Portugal, e responder à necessidade da implementação de um maior nível de organização relativamente às indicações para a prescrição do teste anti-VHC.
- I. O diagnóstico de uma infeção aguda ou crónica por VHC requer, geralmente, exames laboratoriais para a pesquisa de anticorpos anti-VHC e de ARN do VHC.
- J. Os anticorpos anti-VHC podem ser detetados no plasma ou soro, usando testes laboratoriais imunoenzimáticos ou testes rápidos. Estes devem apresentar sensibilidades e especificidades elevadas (os testes mais recentes apresentam uma especificidade maior do que 99%). A probabilidade da presença de falsos-positivos é maior quando o teste é utilizado em populações com baixa prevalência da infeção. Resultados falso-negativos podem ocorrer em situações de imunossupressão grave (como infeção concomitante por VIH, transplantados de órgãos sólidos, hipo ou agamaglobulinemias ou em pessoas em hemodiálise).

AVALIAÇÃO

A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditorias externas e internas.

APOIO CIENTÍFICO

- A. A proposta da presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde, do Programa Nacional para as Hepatites Virais e para a área da Infeção VIH-SIDA e Tuberculose e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade.
- B. O conteúdo da presente Norma foi sujeito a validação científica pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, criada pelo Despacho n.º 8468/2015, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 149, de 3 de agosto de 2015.

C. Os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
VHC	Vírus da Hepatite C
ALT	Aminotransferase do Aspartato
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
ARN	Ácido Ribonucleico
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
RT-PCR	<i>Real-Time polymerase chain reaction</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. US Preventive Services Task Force. *Screening for hepatitis C virus infection in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement*. 2013. Disponível em <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspshcpc.htm>. Acedido em 30 de outubro de 2017.
2. World Health Organization (WHO). *Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version*, April 2016. Disponível em <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>. Acedido em 27 de outubro de 2017.
3. *The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America*. Present HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Disponível em https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_September_21_2017_e.pdf. Acedido em 24 de outubro de 2017.
4. Aspinall EJ, Doyle JS, Corson S, et al. *Targeted HCV antibody testing interventions: a systematic review and meta-analysis*. Eur. J Epidemiol. 2015; 30: 115-129.

5. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. *Global epidemiology of hepatitis B and C in people who inject drugs: results of systematic reviews*. Lancet 2011; 378: 571-583.
6. Wiessing L. *Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention*. PLoS One 2014; 9(7):e103345.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Testing Recommendations for Hepatitis C Virus Infection*. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/guidelinesc.htm>. Acedido em 24 de outubro de 2017.
8. European AIDS Clinical Society (EACS). *EACS European AIDS Clinical Society*. Linhas orientadoras. Versão 9.0. Outubro 2017. Disponível em [http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines.html](http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html). Acedido em 31 de outubro de 2017.
9. Kleinman SH, Lelie N, Busch MP. *Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion*. Transfusion 2009; 49: 2454-2489.
10. Indolfi G, Resti M. *Perinatal transmission of hepatitis C virus infection*. J Med Virol. 2009;81(5):836-43.
11. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, Alter MJ. *Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy*. J Infect Dis. 2005;192(11):1880-9.
12. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. *Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis*. Clinical Infectious Diseases, Volume 59, Issue 6, 15 September 2014, Pages 765–773.
13. 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;158:109-13.
14. Kao JH, Liu CJ, Chen PJ et al. *Low incidence of hepatitis C virus transmission between spouses: a prospective study*. J Gastroenterol Hepatol 2000;15:391-5.
15. Marinovich B, Castilla J, del-Romero J et al. *Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples*. Sex Transm Infect 2003;79:160-2.

16. He T, Li K, Roberts MS, Spaulding AC et al. *Prevention of Hepatitis C by Screening and Treatment in U.S. Prisons*. Ann Intern Med 2016; 164(2): 84-92.
17. Martin NK, Vickerman P, Dore GJ et al. *The hepatitis C virus epidemics in key populations (including people who inject drugs, prisoners and MSM): the use of DAAs as treatment for prevention*. Curr Opin HIV AIDS 2015; 10(5): 374-380.
18. European Association for the Study of the Liver. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016*. Disponível em <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2016>. Acedido em 28 de outubro de 2017.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013 May 10;62(18):362-5.
20. Pawlotsky JM. *Use and interpretation of virological tests for hepatitis C*. Hepatology. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S65-73.
21. Chevaliez S, Pawlotsky JM. *How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C*. Liver Int. 2009 Jan;29 Suppl 1:9-14.
22. Chevaliez S. *Virological tools to diagnose and monitor hepatitis C virus infection*. Clin Microbiol Infect. 2011 Feb;17(2):116-21.
23. Chevaliez S, Poiteau L, Rosa I et al. *Prospective assessment of rapid diagnostic tests for the detection of antibodies to hepatitis C virus, a tool for improving access to care*. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 459.e1–459.e6.
24. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. *Relatório do Programa Nacional para as Hepatites Virais 2017*.