

COMUNICAÇÃO DE RISCO

REDE CIEVS

Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde

Número 05 | 11.05.2022

APRESENTAÇÃO

A Comunicação de risco tem como objetivo apoiar na divulgação rápida e eficaz de conhecimentos às populações, parceiros e partes intervenientes possibilitando o acesso às informações fidedignas que possam apoiar nos diálogos para tomada de medidas de proteção e controle em situações de emergência em saúde pública.

Comunicação de risco

Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde – CIEVS

Coordenação Geral de Emergências em Saúde Pública - CGEMSP

Departamento de Saúde Ambiental, do Trabalhador e Vigilância das Emergências em Saúde Pública – DSASTE

Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS

Ministério da Saúde – MS

Secretário de Vigilância em Saúde

Arnaldo Correia de Medeiros

Diretora DSASTE

Daniela Buosi

Coordenadora CGEMSP

Janaína Sallas

Ponto Focal do CIEVS Nacional

Pedro Henrique Presta Dias

Equipe Técnica do Monitoramento

Maria Cristina Lima Fontenele Presta

Nina Luiza Sá Fischer

Colaboração

Equipe CIEVS



COMUNICAÇÃO DE RISCO

Hepatite aguda de etiologia desconhecida no Brasil

- **Descrição do evento:** Até o dia 11 de maio de 2022, foram notificados ao CIEVS, **28 casos de hepatite aguda de etiologia desconhecida**, distribuídos em sete UF: SP (08), RJ (07), MG (04), ES (02), PR (03), SC (02), PE (02). Destes, 13 são prováveis, 10 estão aguardando classificação e 05 foram descartados. Os casos prováveis seguem em investigação junto às vigilâncias epidemiológicas e CIEVS locais.
- **Ações realizadas:** Comunicação com a Rede CIEVS, RENAVEH, DCCI, SAES, GRIPE e CGLAB. Segue em monitoramento pelo CIEVS Nacional.

Antecedentes

Em 05 de abril de 2022, o Ponto Focal Nacional do Regulamento Sanitário Internacional do Reino Unido notificou à Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o aumento de casos de hepatite aguda de etiologia desconhecida em crianças menores de 10 anos, previamente saudáveis, no cinturão central da Escócia.

Segundo a OMS, até o dia 10 de maio de 2022, **348 casos** de hepatite aguda de etiologia desconhecida foram notificados em **21 países**. Dentre esses casos, 26 necessitaram de transplante e ao menos 06 crianças vieram a óbito. Mais de 70 casos ainda estão com a classificação pendente em 33 países, maioria reportados na Europa. A etiologia ainda está em investigação.

A síndrome clínica entre os casos identificados é a hepatite aguda (inflamação do fígado) com enzimas hepáticas acentuadamente elevadas. Muitos casos relataram sintomas gastrointestinais, como diarreia ou vômito, febre e dores musculares, mas o mais característico é a icterícia – uma coloração amarelada da pele e dos olhos. Além do aumento dos níveis de enzimas hepáticas (aspartato transaminase (AST) ou alanina aminotransaminase (ALT) acima de 500 UI/L) e icterícia.

As idades dos casos variam entre 1 mês e 16 anos. Dezesete crianças (aproximadamente 10%) necessitaram de transplante de fígado e ao menos uma morte foi relatada. Todos foram negativos para Hepatites virais dos tipos A, B, C, D e E. Com base nas informações atualmente disponíveis, viagens internacionais não foram identificadas como fatores de risco.

O Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC), publicou no dia 11 de maio, documento atualizado, que mudou o status de alerta para definição de ações imediatas aos médicos e autoridades de saúde pública sobre recomendação de testagem de adenovírus e notificação de crianças com hepatite aguda de etiologia desconhecida. Nesse documento orienta a investigação de descrever dados epidemiológicos, etiologia, apresentação clínica, gravidade e fatores de riscos relacionados à doença e identificar qualquer relação entre infecção por adenovírus ou outros fatores e hepatite.

O CDC e outros parceiros estão investigando cerca de 109 crianças com hepatite de origem desconhecida em 25 territórios, no período de outubro de 2021 a abril de 2022, mais

da metade das quais testaram positivo para adenovírus com mais de 90% de hospitalizadas, 14% com transplantes de fígado e cinco óbitos em investigação.

Ainda nas recomendações do CDC existem orientações para testar amostras de pacientes em investigação:

- Amostra de sangue coletada em ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) (sangue total, plasma ou soro); sangue total é preferível ao plasma e soro)
- Amostra respiratória (swab nasofaríngeo, escarro ou lavado bronquioalveolar [LBA])
- Amostra de fezes ou swab retal; uma amostra de fezes é preferível a um swab retal
- Tecido hepático, se uma biópsia foi clinicamente indicada, ou se tecido de explante de fígado nativo ou autópsia estiver disponível:
 - Tecido hepático fixado em formalina e embebido em parafina (FFPE)
 - Tecido de fígado fresco, congelado em gelo seco ou nitrogênio líquido imediatamente ou o mais rápido possível e armazenado a $\leq -70^{\circ}\text{C}$

O teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT), como reação em cadeia da polimerase (PCR), é preferido para detecção de adenovírus (atualmente não disponível para biópsia hepática FFPE ou explante de fígado nativo). O teste de sangue total por PCR é mais sensível e é preferível ao teste de plasma por PCR. Recomendado que os resultados positivos sejam enviados para sequenciamento para determinar se está relacionado ao encontrado nos demais (Adv41 ou outro tipo). O sequenciamento tem sido realizado pelo método de Sanger baseado nas seis hipervariáveis regiões do gene hexon.

O Instituto Butantan publicou quatro hipóteses para a causa da hepatite aguda grave em 11 de maio de 2022, que aborda a causa estar relacionada a adenovírus, entretanto, esses são muito comuns e geralmente não são perigosos, conforme a virologista da Universidade de Bristol, David Matthews, à Lancet, o vírus pode ter mudado ou algo aconteceu com os pacientes, o que significa que sua resposta ao vírus de repente se concentrou no fígado. Dentre as hipóteses apresentada relação com sequelas pós-covid-19, entretanto não existem evidências, nem informações de uma nova variante que pode ser a causa específica. A terceira hipótese pode ser a imunidade alterada pelo isolamento na pandemia, o confinamento foi uma mudança dramática e enorme no comportamento da sociedade, as crianças não tiveram

exposição habitual a esses vírus durante a pandemia da covid-19, podem estar apresentando respostas imunes graves e considerando os resultados laboratoriais neste inverno vimos aumento em toda a gama de vírus incluindo adenovírus. A última hipótese seria toxina no ambiente ou nos alimentos, mesmo que ainda em investigação pela UKHSA, que realiza estudos epidemiológicos que envolvem a avaliação retrospectiva do ambiente, demografia e ingestão alimentar das crianças, não existem evidências para o desfecho.

No reporte da OMS de 23 de abril de 2022, 169 casos foram notificados em 11 países (10 na Região da Europa e 01 Região PAHO), a maioria dos casos eram do Reino Unido (114), entre 01 a 16 anos de idade, com 17 (10%) de requerido transplante e 01 óbito. O Adenovirus foi detectado em 74 casos e 18 do sorotipo 41F.

O Reino Unido nos relatos posteriores observou um aumento na atividade do adenovírus, que está co-circulando com o SARS-CoV-2, embora o papel desses vírus na patogênese dos casos ainda não esteja suficientemente esclarecido. Dentre os 163 casos no Reino Unido, 126 foram testados para adenovírus dos quais 91 tiveram adenovírus detectados (72%). Ao analisar alguns dos casos negativos de adenovírus, era notável que só alguns tenham sido testados em casos respiratórios ou amostras fecais, e algumas tinham sido testadas em soro ou plasma em vez de sangue total (sendo o sangue total a amostra ideal). Portanto, não é possível descartar definitivamente adenovírus nestes casos. O SARS-CoV-2 foi detectado em 24 casos de 132 com resultados disponíveis (18%).

Nenhum outro fator de risco epidemiológico foi identificado até o momento, incluindo viagens internacionais e intoxicações. Nenhum vínculo com a vacina da COVID-19 foi identificado e informações detalhadas coletadas sobre alimentos, bebidas e hábitos pessoais não identificaram nenhuma exposição comum. Em muitos casos, o adenovírus foi detectado em sangue ou plasma, mas com baixas cargas virais. A presença de adenovírus não foi determinada em amostras de tecido hepático dos pacientes testados, portanto, pode ser uma coincidência e não um fator causal coincidente e não causador.

A OMS e o Centro Europeu de Prevenção e Controle das Doenças (ECDC, *European Centre for Disease Prevention and Control*) apoiam os países nas investigações em curso, desde a coleta de informações sobre potenciais casos e sobre os casos detectados. Todas as informações disponíveis estão sendo divulgadas pelos países por meio de suas Redes de Hepatite e organizações clínicas, como a Associação Europeia para o Estudo do Fígado, a

Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas e a Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição.

Desta forma, a etiologia dos casos atuais de hepatite ainda é considerada desconhecida e permanece sob investigação ativa. A OMS está monitorando a situação com outros Estados Membros, juntamente com as autoridades e parceiros do Reino Unido para casos com perfis semelhantes. Atualmente a OMS não está exigindo uma vigilância universal para o evento relatado, porém este cenário pode mudar conforme informações adicionais se tornarem disponíveis e/ou o agente etiológico for determinado.

Segundo a OMS, é necessário trabalhar para identificar casos adicionais tanto nos países atualmente afetados quanto em outros países. A prioridade é determinar a etiologia destes casos para refinar ainda mais as ações de prevenção e controle. A OMS recomenda os países a identificar, investigar e comunicar casos potenciais que se enquadrem na definição de caso. De acordo com o artigo 8 do Regulamento Sanitário Internacional (RSI), os Estados Membros podem manter a OMS informada sobre a situação através dos Pontos Focais Nacionais do RSI, sobre informações epidemiológicas e fatores de risco.

Assim, o Brasil visando contribuir na capacidade de identificar, notificações, oportunizar investigações e comunicar potenciais casos no território, disponibiliza orientações sobre: notificação, investigação e fluxo laboratorial de casos prováveis de hepatite aguda de etiologia desconhecida em crianças e adolescentes, conforme Nota Técnica nº13/2022.

Definição de Caso Provável

Provável:

- a) Crianças/adolescentes, menores de 17 anos, com quadro de hepatite aguda* (não hepA-E**) caracterizada pelo aumento de transaminase sérica, aspartato transaminase (AST) e/ou alanina transaminase (ALT) > 500 UI/L (AST e/ou ALT) diagnosticadas a partir do dia 20 de abril de 2022.
- b) Crianças/adolescentes menores de 17 anos com quadro de hepatite aguda* (não hepA-E**) que evoluiu para hepatite fulminante** sem etiologia conhecida e necessidade de transplante de fígado no período de 01 de outubro de 2021 a 20 de abril de 2022.

Contato de Caso Provável:

a) Indivíduo com hepatite aguda* (não hepA-E**) de qualquer idade que seja um contato próximo de um outro caso suspeito desde 20 de abril de 2022.

***Sinais e sintomas de hepatite aguda:** mialgia, náusea, vômito, letargia, fadiga, febre, dor abdominal, diarreia, icterícia. Em casos graves, insuficiência hepática aguda com encefalopatia. (6)

No Guia de Vigilância Epidemiológica estão as definições de caso para Hepatites Virais A-E (7).

****Sinais e sintomas de hepatite fulminante:** Insuficiência hepática aguda, caracterizada pelo surgimento de icterícia, coagulopatia e encefalopatia hepática em um intervalo de até oito semanas. A fisiopatologia está relacionada à degeneração e à necrose maciça dos hepatócitos. O quadro neurológico progride para o coma ao longo de poucos dias após a apresentação inicial.

**** Os casos de hepatite aguda de etiologia desconhecida deverão ser notificados conforme tópico abaixo, ainda que os resultados de testes diagnósticos para hepatite A-E estejam em espera, SEMPRE que os demais critérios forem atendidos.**

Notificação de Caso Provável

A notificação imediata de **caso provável de hepatite aguda de etiologia desconhecida** deve seguir a definição de caso, ou seja, idade entre 01 a 16 anos **E** alterações do TGO e/ou TGP > 500 UI/L **E** resultados negativos para hepatites A-E. Entretanto, deverá ser realizada a notificação quando disponíveis os resultados negativos de hepatites A, B e C, desde que:

- Hepatite B negativo não se aplica a realização de Hepatite D; **E**
- Hepatite E aguardando o resultado.

Esses devem ser notificados de forma imediata, em até 24 horas, por se tratarem de eventos de saúde pública conforme disposto na Portaria nº 420, de 02 de março de 2022.

A notificação de evento de saúde desconhecido deve ser realizada imediatamente por todos os profissionais de saúde, públicos ou privados, conforme Lei nº 6.259 de 30 de outubro de 1975, e conforme Nota Técnica nº 13/2022, por meio dos canais de comunicação do Ministério da Saúde, disponíveis 24 horas por dia:

- a) **Formulário de notificação:** <https://forms.office.com/r/BGwZjYz9Mu> (Deverá ser sinalizado no formulário a seguinte situação: Na opção 01- situação que será notificada: **Caso ou óbito suspeito de doença ou agravo de causa desconhecida** e na opção 2 - Informe o evento a ser notificado: **Caso provável de hepatite aguda grave de etiologia desconhecida**. Na opção de descrição do evento: descrever as informações de dados epidemiológicos (idade, sexo, comorbidades, situação vacinal, por exemplo, covid-19 (se elegível), Febre Amarela, influenza), etiologia, apresentação clínica, gravidade (por exemplo, internado, transplante de fígado) e fatores de riscos relacionados à doença (por exemplo, uso de paracetamol e/ou anti-inflamatórios) e identificar qualquer relação entre infecção por adenovírus ou outros fatores e hepatite. O prontuário e resultados laboratoriais, sempre que disponíveis, devem ser enviado pelo e-mail: notifica@saude.gov.br .
- b) **E-mail:** notifica@saude.gov.br;
- c) **Telefone:** 0800.644.66.45.

Os casos notificados até 11 de maio de 2022, que não atenderam os critérios de definição de casos serão descartados e os que estão pendentes de resultados de Hepatites A – E serão considerados casos aguardando classificação, até a atualização das informações.

Investigação de Caso Provável

A investigação de eventos de saúde pública relacionados a hepatite aguda de etiologia desconhecida, que atendam a definição de caso e deverá seguir:

- a) Coletar as amostras de sangue, swab nasofaríngeo e fezes ou Swab retal conforme Quadro 1;
- b) As orientações de coleta, armazenamento, conservação e transporte das amostras Anexo I;
- c) A realização dos exames deverá seguir a ordem de pesquisa para os seguintes agentes etiológicos conforme Figura 1;

- d) As amostras clínicas deverão ser encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) de cada unidade federada. Caso o LACEN não realize, deverá ser enviado para o Laboratório de Referência;
- e) As amostras com **volume inferior ao preconizado** deverão ser enviadas para o Laboratório de Referência pelo LACEN para que sejam realizadas as pesquisas para TODOS os agentes etiológicos;
- f) Qualquer agente etiológico identificado deve ser encaminhado para sequenciamento genético pelo LACEN ao Laboratório de Referência.

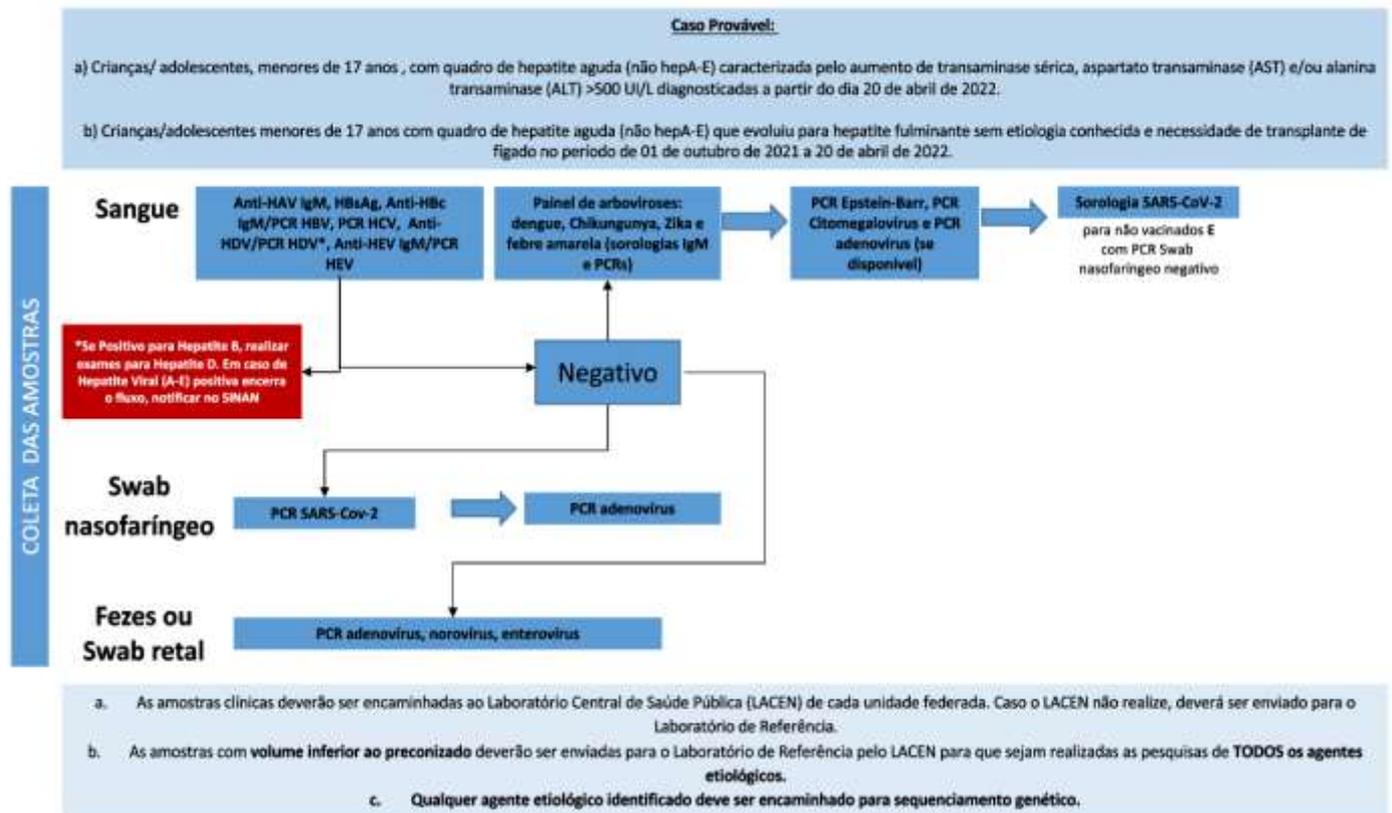
Quadro 1. Tipo de amostras de sangue, Swab nasofaríngeo e fezes ou Swab retal, orientação de coleta e pesquisa de agente etiológico.

Tipo de Amostra	Orientações de coleta	Pesquisa de agente etiológico
Sangue	<p>→ 60mL ^(a) de amostra de sangue total (tubo sem anticoagulante) - identificar (NOME PACIENTE, DATA DE NASCIMENTO, NOME DA MÃE, DATA E HORA DA COLETA, MATERIAL, MUNICÍPIO).</p> <p>→ 1 a 5mL ^(a) de amostra de sangue total em tubo de hemograma (tubo com anticoagulante) - identificar (NOME PACIENTE, DATA DE NASCIMENTO, NOME DA MÃE, DATA E HORA DA COLETA, MATERIAL, MUNICÍPIO).</p> <p>- Manter todos os tubos em geladeira comum ou caixa de isopor com gelo falso e enviar 24 a 48 horas para o LACEN.</p>	Hepatites virais, arboviroses, enterovírus, CMV, EBV, sorologia SARS CoV- 2 (para menores de 05 anos, não vacinados, com PCR swab nasal negativo)
Swab nasofaríngeo	Coleta de 1 swab de orofaringe e 1 swab passado nas duas narinas. Manter os tubos com swab em geladeira comum ou caixa de isopor com gelo falso e enviar 24 a 48 horas para o LACEN.	Adenovírus e SARS CoV-2
Fezes ou Swab retal	<p>Fezes <i>in natura</i> ^(b), colocar em frasco estéril, boca larga, com tampa rosqueada. Fazer coleta de uma segunda amostra 24h após a primeira.</p> <p>Na impossibilidade de se obter as fezes, utilize o swab retal.</p> <p>- Manter o frasco em geladeira comum ou caixa de isopor com gelo falso e enviar 24 a 48 horas para o LACEN.</p>	Adenovírus, Norovírus e Enterovírus.

Nota: (a) Caso não seja possível obter o volume total recomendado, respeitar o limite máximo de 2,5 a 3mL por Kg de peso em 24 horas, considerando condição clínica do paciente e as coletas para outros exames feitas no período. (b) Na coleta de fezes *in natura* não se deve utilizar fezes de fralda.

Fonte: Nota Técnica nº13/2022 - CGEMSP/DSASTE/SVS/MS .

Figura 1. Fluxograma de pesquisa para os agentes etiológicos.



Fonte: Nota Técnica nº13/2022 - CGEMSP/DSASTE/SVS/MS.

Orientações para Coleta, Armazenamento, Conservação e Transporte das Amostras Clínicas

As orientações para coleta, armazenamento, conservação e transporte de amostras clínicas para a investigação laboratorial de casos prováveis de hepatite aguda de etiologia desconhecida estão descritas no Anexo I.

Os pedidos de exames para as pesquisas dos agentes etiológicos a serem realizados para investigação de caso provável devem ser cadastrados no Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL).

Cenário Brasil

A partir da comunicação de risco emitida em 24 de abril de 2022, os profissionais da Rede Nacional de Vigilância, Alerta e Resposta as Emergências em Saúde do Sistema Único de Saúde (Rede VigiAR-SUS) sensibilizados com o evento de saúde pública incomum e inusitado em outros países,

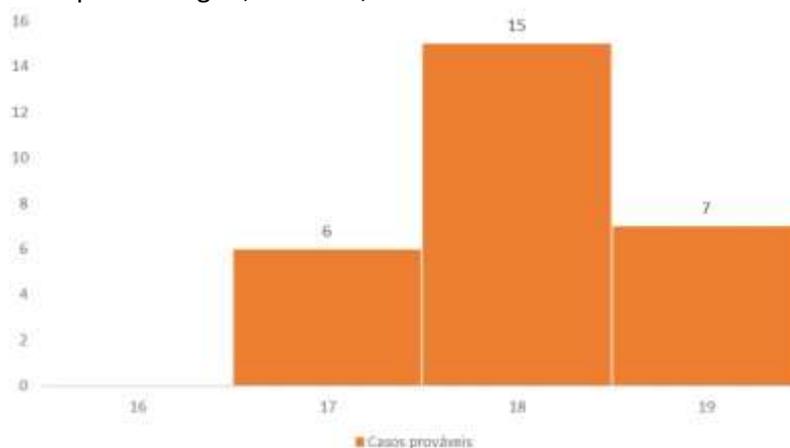
iniciam busca ativa de casos prováveis de hepatite aguda de etiologia desconhecida com o objetivo de identificar, notificar, monitorar, investigar e comunicar.

No dia 26 de abril de 2022 foi realizada a primeira notificação pelo CIEVS MG, sobre caso provável de hepatite aguda de etiologia desconhecida. O primeiro caso provável ocorreu em Juiz de Fora e está em investigação. A partir da notificação o CIEVS Nacional articulou equipe de especialista composta por representantes do Programa Nacional de Hepatites, Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública, epidemiologista e OMS para apoiar no direcionamento da investigação.

O resultado do grupo de especialista possibilitou a elaboração de orientações de definição de caso, processo de notificação e fluxo laboratorial de casos prováveis de hepatite aguda de etiologia desconhecida em crianças e adolescentes.

Até o dia 11 de maio de 2022, foram notificados ao CIEVS, **28 casos** de hepatite aguda de etiologia desconhecida, distribuídos em sete UF: SP (08), RJ (07), MG (04), ES (02), PR (03), SC (02), PE (02). Destes, **13 são prováveis** (SP: 05, RJ: 03, ES: 02, SC: 01, MG: 01 e PE: 01) e **10 aguardando classificação** devido a pendências de resultados laboratoriais e **5 foram descartados**, os quais não atendiam aos critérios de caso provável conforme Nota Técnica nº13/2022 (Crianças/adolescentes menores de 17 anos, com quadro de hepatite aguda não A-E caracterizada pelo aumento de transaminase sérica, AST e/ou ALT > 500 UI/L diagnosticadas a partir do dia 20 de abril de 2022 OU crianças/adolescentes menores de 17 anos com quadro de hepatite aguda não A-E que evoluiu para hepatite fulminante sem etiologia conhecida e com necessidade de transplante de fígado no período de 01 de outubro de 2021 a 20 de abril de 2022). Os casos continuam em investigação e revisão, a partir das evidências científicas disponíveis. A distribuição dos casos notificados até o momento está disposta na Figura 2. A descrição desses casos encontra-se no Quadro 2.

Figura 2. Distribuição dos casos de hepatite aguda de etiologia desconhecida notificados ao CIEVS Nacional, por Semana Epidemiológica, no Brasil, 2022.



Fonte: CIEVS/RJ/PR/PE/MG/ES/SC/SP.

Quadro 2. Descrição dos casos de hepatite aguda de etiologia desconhecida notificados ao CIEVS Nacional, no Brasil, 2022.

Unidade Notificante	Data de notificação	UF	Município	Idade	Sexo	IS	Sintomas	Exames realizados	Desfecho	Status	Classificação
CIEVS MG	26/04/2022	MG	Juiz de Fora	9	M	05/02/2022	Adinamia, sonolência, Aumento de volume abdominal e coloração amarelada das escleras, febre e acolia fecal	TGO>1000 U/L e TGP 381 U/L. Anti-HVA, Anti HCV, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Teste de COVID – Positivo. Teste CMV e Epstein-Barr – Reagente. 12/02 testou positivo para Covid-19; em 15/02 testou positivo para Citomegalovírus e Epstein-Barr	Realizou transplante de fígado. Alta em 16/02/2022	Em investigação	Aguardando classificação
Hospital	27/04/2022	MG	Montes Claros	2	M	26/04/2022	Febre, exantema, hepatomegalia	TGO de 461 U/L e TGP de 239. Chikungunya - Reagente. Aguardando sorologias: Hepatite A, B e C, CMV, EBV, HVS, pesquisa de Enterovirus, Adenovírus e Norovírus	Internada	Descartado	Descartado
CIEVS RJ	28/04/2022	RJ	Niterói	3	M	04/04/2022	Diarreia, febre, prostração intensa e desconforto respiratório	TGO>2000 e TGP 392. USG abdominal revelou hepatomegalia.	S/I	Em investigação	Aguardando classificação
CIEVS RJ	28/04/2022	RJ	Rio de Janeiro	2 meses	F	11/04/2022	Sintomas gripais, infiltrado intersticial difuso	Testou positivo para Adenovírus e Vírus sincicial respiratório, alterações em transaminases (TGO de 11.209 U/L e TGP de 5.063 U/L)	S/I	Em investigação	Aguardando classificação
CIEVS PR	29/04/2022	PR	Ivaiporã	12	M	S/I	Edema e febre. internado novamente com dispnéia no e diagnóstico de pancreatite grave	TGO 140 U/L e TGP 242 U/L. Anti-HVA, Anti HCV, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Teste de COVID - Negativo	Alta em 20/04/2022	Descartado	Descartado
CIEVS PR	29/04/2022	PR	Cascavel	11	M	SI	Dengue confirmado. Hipótese diagnóstica hepatites virais	TGO de 635 e TGP de 346 em 25/04. Teste para Dengue - Reagente	Alta em 26/04/2022	Em investigação	Aguardando classificação
CIEVS PR	29/04/2022	PR	Pinhais	8	SI	SI	S/I	TGO de 2.046 e TGP de 3.119 em 14/04	Alta em 22/04/2022	Em investigação	Aguardando classificação

Hospital	01/05/2022	MG	Montes Claros	13	F	14/01/2022	Apresentou Hepatite Colestática	TGO de 1.065 U/L e TGP de 1.110. Anti-HVA, Anti HCV, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Citomegalovírus, Epstein-Barr: Não reagente	Internada	Em investigação	Caso provável
CIEVS RJ	03/05/2022	RJ	Rio de Janeiro	4	M	08/02/2022	Dor abdominal, vômito, mialgia, febre, icterícia, acolia fecal e colúria. Sem diarreia. Extensa necrose hepática com realização de transplante hepático em 26/02/2022	TGO 917 U/L e TGP 406 U/L. Hepatite A-IGM, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. TR Ag negativo para COVID; Adenovírus: positivo	Realizou transplante de fígado	Em investigação	Caso provável
CIEVS RJ	03/05/2022	RJ	Rio de Janeiro	8	M	24/03/2022	Febre, tosse, icterícia, hemorragia pulmonar, alterações respiratórias e prostração.	TGO 485 U/L e TGP 667 U/L. Anti HBC IGM, Anti HCV, Hepatite A-IGM, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Hepatite A IgG positivo. COVID IgM= Negativo. Chikungunya - Reagente, Leptospirose: Não reagente	S/I	Em investigação	Caso provável
CIEVS ES	04/05/2022	ES	Aracruz	5	M	19/04/2022	Febre associado a "dor em pernas", vômitos, diarreia, associado a exantema difuso.	TGO 836 U/L e TGP 444 U/L. Anti HCV, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes.	Internado	Em investigação	Aguardando classificação
SMS	05/05/2022	ES	Vitória	14	F	18/04/2022	Dor epigástrica, vômito, cefaléia, escleras amareladas	TGO de 1.448 U/L e TGP de 1.430. Anti-HVA, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Teste para Dengue e Epstein-Barr: Não reagente.	S/I	Em investigação	Caso provável
CIEVS SP	06/05/2022	SP	Fernandópolis	19	S/I	02/02/2022	Icterícia, dor abdominal, febre, oolúria	TGO de 128 U/L e TGP de 156. Anti-HVA, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Teste para Dengue Não reagente.	Óbito em 27/03/2022	Descartado	Descartado
CIEVS SP	06/05/2022	SP	Guarulhos	7	M	17/04/2022	Febre e dispneia	TGO de 1.065 U/L e TGP de 326 U/L. Anti-HVA, Anti HCV, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Teste de COVID – positivo	Internado	Em investigação	Caso provável

CIEVS/PE	06/05/2022	PE	Toritama	1	M	22/04/2022	Febre, rash cutâneo e dor abdominal com hepatomegalia palpável	TGO de 148 U/L e TGP de 210	S/I	Descartado	Descartado
CIEVS SC	06/05/2022	SC	Itajaí	7	M	04/02/2022	Icterícia, vômito, malestar, colúria, inapetência	TGO de 785 U/L e TGP de 1.065. Anti-HVA, Anti HCV, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Teste de COVID e Adenovírus Positivo. Teste para Dengue, Zika, Chikungunya e Rotavírus - Negativo	Alta em 09/05/2022	Em investigação	Caso provável
CIEVS SP	06/05/2022	SP	São Paulo	3	S/I	27/04/2022	Icterícia visível em esclera, queda do estado geral, náuseas e vômitos sem diarreia + dor abdominal	TGO de 2.418 U/L e TGP de 1.921. Anti-HVA, Anti HCV, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Teste de COVID negativo.	Realizou transplante de fígado. Internado	Em investigação	Caso provável
CIEVS SP	06/05/2022	SP	Cesário Lange	11	S/I	04/01/2022	Icterícia, vômito, dor abdominal,	TGO de 1.655 U/L e TGP de 1.565. Anti-HVA, Anti HCV, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Agurando painel viral, HCV e COVID	Internado	Em investigação	Caso provável
CIEVS SP	06/05/2022	SP	São Paulo	2	S/I	26/04/2022	Icterícia, dor abdominal, febre e respiratório	TGO de 1.756 U/L e TGP de 1.182. Anti-HVA, Anti HCV, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Teste de COVID e Influenza negativo. Solicitado adenovírus	Internado	Em investigação	Caso provável
CIEVS SP	06/05/2022	SP	São José dos Campos	1	S/I	S/I	S/I	TGO de 1.166 U/L e TGP de 1.935	Internado	Em investigação	Aguardando classificação
CIEVS SP	06/05/2022	SP	São José dos Campos	2	S/I	24/02/2022	Icterícia, vômito, dor abdominal, febre, colúria	TGO de 1.306 U/L e TGP de 1.142. Anti-HVA, – Não reagente.	Alta	Em investigação	Aguardando classificação
CIEVS SP	06/05/2022	SP	São Paulo	4	S/I	25/04/2022	Vômito, dor abdominal	TGO de 586 U/L e TGP de 677. Anti-HVA, Anti HCV, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Teste de COVID positivo. Dengue - Não reagente	Alta	Em investigação	Caso provável

CIEVS RJ	09/05/2022	RJ	Niterói	2	F	16/04/2022	Febre, anemia, pneumonia	TGO de 586 U/L e TGP de 677. Anti-HVA, Anti HCV, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Teste de COVID e influenza- Negativo. Citomegalovírus - Positivo. Epstein-Barr - Negativo	Alta em 30/04/2022	Descartado	Descartado
CIEVS RJ	09/05/2022	RJ	São Gonçalo	0.9 meses	M	15/04/2022	Diarreia, vômito com sangue, lesões puntiformes no corpo e febre	TGO de 1.283 U/L e TGP de 677. Anti-HVA, Anti HCV, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Teste de Dengue - Reagente	Óbito em 02/05/2022	Em investigação	Caso provável
CIEVS SC	09/05/2022	SC	Itajaí	16	M	29/04/2022	S/I	TGO de 598 U/L e TGP de 1.323. Anti-HVA, Anti HCV, Anti-HEV, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Teste para Dengue e Citomegalovírus - Não reagente	Alta	Em investigação	Aguardando classificação
CIEVS MG	09/05/2022	MG	Belo Horizonte	9	F	29/04/2022	Febre, cefaleia, vômito, dor abdominal	TGO de 542 U/L e TGP de 381. Aguardando sorologias: Hepatite A, B e C, CMV, EBV, HVS, Dengue e arboviroses, pesquisa de Enterovírus, Adenovírus e Norovírus	Internada	Em investigação	Aguardando classificação
CIEVS PE	10/05/2022	PE	Salgueiro	14	M	S/I	Febre e artralgia	TGO de 1.343 U/L e TGP de 1.272. Anti-HVA, Anti HCV, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes.	S/I	Em investigação	Caso provável
SMS	05/05/2022	ES	Vitória	14	F	18/04/2022	Dor epigástrica, vômito, cefaléia, escleras amareladas	TGO de 1.448 U/L e TGP de 1.430. Anti-HVA, Hepatite B - HBSAG – Não reagentes. Teste para Dengue e Epstein-Barr: Não reagente.	S/I	Em investigação	Caso provável

Nota: SI = Sem informação

Fonte: CIEVS/RJ/PR/PE/MG/ES/SC/SP

Referências

1. CDC. Red Book online. Hepatitis Cases Possibly Associated with Adenoviral Infection, May 9, 2022. Disponível em: <https://bit.ly/3ysSTYV> Acessado em: 11/05/2022
2. Gov UK. Increase in hepatitis (liver inflammation) cases in children under investigation 6 April 2022. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/news/increase-in-hepatitis-liver-inflammation-cases-in-children-under-investigation> Acessado em: 11/05/2022
3. Instituto Butantan. Cientistas apontam 4 hipóteses para a causa da hepatite aguda grave. Disponível em: https://butantan.gov.br/noticias/cientistas-apontam-4-hipoteses-para-a-causa-da-hepatite-aguda-grave--veja-quais-sao?fbclid=IwAR0HKyOoXdnR6wC7F6XiH2KZisg2eio_mhjWCa7fo4w08dJINNF8OeIGLpo Acessado em : 11/05/2022
4. CDC. Health Update. Updated Recommendations for Adenovirus Testing and Reporting of Children with Acute Hepatitis of Unknown Etiology. Disponível em: <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00465.asp> Acessado em: 11/05/2022
5. CDC. Instructions for Adenovirus Diagnostic Testing, Typing, and Submission . Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncird/investigation/hepatitis-unknown-cause/laboratories-testing-typing.html> Acessado em: 11/05/2022
6. WHO. Hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños, 10 de mayo de 2022. Disponível em: <https://reliefweb.int/report/world/hepatitis-aguda-grave-de-causa-desconocida-en-ni-os-10-de-mayo-de-2022> Acessado em: 10/05/2022
7. WHO. Event Information Site for IHR National Focal Points. Disponível em: <https://extranet.who.int/ihr/eventinformation/event/2022-e000081>. Acessado em: 21/04/2022.
8. WHO. Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>. Acessado em: 21/04/2022.
9. WHO. Hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños. Nota técnica de 10/08/2022.
10. The UK Health Security Agency (UKHSA), Increase in hepatitis (liver inflammation) cases in children under investigation, available at. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown>. Acessado em: 21/04/2022.
11. The UK Health Security Agency (UKHSA), Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1073704/acute-hepatitis-technical-briefing-2.pdf. Acesso em: 10/05/2022.
12. ECDC. Atualização: Hepatite de origem desconhecida em crianças. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-hepatitis-unknown-origin-children>. Acessado em: 21/04/2022.
13. Marsh Kimberly, Tayler Rachel, Pollock Louisa, Roy Kirsty, Lakha Fatim, Ho Antonia, Henderson David, Divala Titus, Currie Sandra, Yirrell David, Lockhart Michael, Rossi Maria K., Phin Nick. Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. Euro Surveill. 2022; 27(15): pii=2200318. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807>. Acessado em 21 de abril 2022.
14. ABRACIT. Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica. Ofício nº 08/2022. 2 de maio de 2022.

15. European Center for Disease Prevention and Control, Stockholm, 2022. RAPID RISK ASSESSMENT Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children, 28 April 2022. Acessado em 03/05/2022. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-20220420-218-erratum.pdf>.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico], 5. ed.; Brasília, Ministério da Saúde, 2021. 1.126 p.: il. Modo de acesso: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed.pdf.
17. BRASIL. Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976.
18. BRASIL. Nota Técnica nº 13/2022, de 10 de maio de 2022.
19. BRASIL. Portaria nº 420, de 02 de março de 2022.

ANEXO I - Orientações para coleta, armazenamento, conservação e transporte das amostras clínicas para o diagnóstico de casos prováveis de hepatite aguda de etiologia desconhecida

Tipo de diagnóstico	Metodologia	Tipo de material	Procedimento de coleta	Armazenamento e conservação	Acondicionamento e transporte	Fluxo Laboratorial
Hepatites virais A e B	Sorologia	Soro (volume = 2mL)	Coleta em tubo de poliestireno com tampa laranja ou vermelha.	Refrigerar entre 2º a 8ºC por até 72 horas. Após esse prazo congelar a -20ºC.	Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo reciclável ou gelo seco.	LACEN
Hepatite Viral C	RT-PCR	Soro ou plasma (volume = 0,5 mL)	Coleta em tubo com ou sem anticoagulante.	Refrigerar entre 2º a 8ºC por até 72 horas. Após esse prazo congelar a -20ºC.	Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo reciclável ou gelo seco.	LACEN
Enterovírus	RT-PCR	Fezes <i>in natura</i>	Coletar uma amostra de 4 a 8 g em coletor universal, ~ 1/3 do coletor.	Congelar a -20C. Em ausência de freezer, conservar em geladeira por até 48 horas.	Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo reciclável ou gelo seco.	Laboratório de Enterovírus - Fiocruz/RJ
		Soro	Soro = 2 ml em frasco plástico			
Citomegalovírus (CMV)	PCR	Soro	Soro= 2 ml em frasco plástico			
Epstein-Barr	PCR	Soro	Soro= 2 ml em frasco plástico	Congelar a -20C. Em ausência de freezer, conservar em geladeira por até 48 horas.	Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo seco.	Laboratório de Enterovírus - IEC/PA
Adenovírus	RT-PCR	Sangue ou plasma	Sangue ou plasma: 2mL em frasco plástico	Congelar a -20C. Em ausência de freezer, conservar em geladeira por até 48 horas.	Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo seco.	Laboratório de Vírus Respiratórios e Sarampo - Fiocruz/RJ
		Fezes ou <i>swab</i> retal	Fezes <i>in natura</i> . Na impossibilidade de se obter as fezes, utilizar <i>swab</i> retal. 2 coletas na fase da doença. A 2ª amostra deve ser coletada 24 horas após a primeira. Frasco estéril, boca larga, com tampa rosqueada	As amostras devem ser mantidas sob refrigeração e enviadas imediatamente ao laboratório (até 24 horas). Caso contrário, congelá-las a -20ºC	As amostras devem ser acondicionadas em sacos plásticos, em caixa de transporte de amostra biológica contendo quantidade suficiente de gelo seco ou gelo reciclável.	Departamento de Virologia Comparada/ Fiocruz/RJ Laboratórios de Vírus Entéricos -IAL/SP Laboratórios de Vírus Entéricos - IEC/PA Obs: Conforme abrangência dos LACEN
Norovírus	RT-PCR	Fezes ou <i>swab</i> retal	Fezes <i>in natura</i> . Na impossibilidade de se obter as fezes, utilizar <i>swab</i> retal. 2 coletas na fase da doença. A 2ª amostra deve ser coletada 24 horas após a primeira. Frasco estéril, boca larga, com tampa rosqueada	As amostras devem ser mantidas sob refrigeração e enviadas imediatamente ao laboratório (até 24 horas). Caso contrário, congelá-las a -20ºC	As amostras devem ser acondicionadas em sacos plásticos, em caixa de transporte de amostra biológica contendo quantidade suficiente de gelo seco ou gelo reciclável.	Departamento de Virologia Comparada/ Fiocruz/RJ Laboratórios de Vírus Entéricos - IAL/SP Laboratórios de Vírus Entéricos - IEC/PA Conforme abrangência dos LACEN
	RT-PCR	Sangue, soro/plasma	Coletar cerca de 5 ml (criança) e 10 ml (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, para obtenção do soro ou com EDTA para obtenção do plasma, sendo a coleta realizada até o 5º dia a	Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação.	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com	Os LACENs realizam e o laboratório de Flavivírus,

Dengue, Chikungunya e Zika vírus			partir do início dos sintomas. Aliquotar 2-3 ml do soro/plasma para realizar testes moleculares.	Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48h; -20°C até 7 dias; após este período, manter a -70°C.	gelo seco ou, se possível, transportar em nitrogênio líquido.	referência regional na Fiocruz/RJ
	Sorologias	Soro, líquido cefalorraquidiano (LCR).	Coletar cerca de 5 ml (criança) e 10 ml (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, sendo a 1ª coleta a partir do 6º dia do início dos sintomas e a 2ª coleta após 15 dias da 1ª coleta, exceto para NS-1, onde a amostra deverá ser coletada até o 6º dia após o início dos sintomas. Aliquotar 2-3 ml do soro para realizar testes sorológicos. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 ml (criança) e 3 ml (adulto) de líquido cefalorraquidiano (LCR).	Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48h; -20°C até 7 dias; após este período, manter a -70°C	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.	Os LACENs realizam e o laboratório de Flavivírus, referência regional na Fiocruz/RJ
Febre Amarela	RT-PCR	Sangue, soro/plasma	Coletar o sangue sem anticoagulante entre 1 e 10 dias após o início dos sintomas. Separar no mínimo 3 mL de soro para PCR. Coletar 5 mL de urina até o 15º dia após o início dos sintomas. Tubo resistente à temperatura ultrabaixa (criotubo) capacidade de 2 mL com tampa de rosca e anel de vedação, devidamente identificado. Conservar em freezer a -70°C. Colocar em saco plástico individualizado dentro de uma canaleta identificada no botijão de nitrogênio líquido ou caixa de transporte de amostras biológicas com gelo seco. Acompanha ficha com dados do paciente	Tubo resistente à temperatura ultrabaixa (criotubo) capacidade de 2 mL com tampa de rosca e anel de vedação, devidamente identificado. Conservar em freezer a -70°C	Colocar em saco plástico individualizado dentro de uma canaleta identificada no botijão de nitrogênio líquido ou caixa de transporte de amostras biológicas com gelo seco	Os LACENs realizam e o laboratório de Flavivírus, referência regional na Fiocruz/RJ
	Sorologia	Soro	Coletar o sangue sem anticoagulante a partir do 7º dia do início dos sintomas (e preferencialmente até 30 dias). Separar no mínimo 3 mL do soro para sorologia.	Tubo plástico estéril com tampa de rosca devidamente identificado e conservado em freezer a -20°C	Colocar a amostra em saco plástico individualizado dentro de outro saco plástico. Transportar em caixa de transporte de amostra biológica com gelo comum ou reciclável	Laboratório de Flavivírus, referência regional na Fiocruz/RJ
SARS-COV-2 e adenovírus	Biologia Molecular – RTqPCR	Secreção de nasofaringe e orofaringe	Proceder à coleta de três swabs (um da orofaringe e dois outros, um de cada narina). Em seguida, inserir os swabs em um mesmo frasco contendo três mililitros de meio de transporte, fechar e identificar adequadamente o frasco	Preferencialmente, armazenar a -70°C ou -20°C até 48 horas	Transporte deverá ser realizado em caixa de transporte de amostras biológicas com gelo seco.	Todos os LACENs realizam RT-qPCR para SARS-COV-2 Adenovírus - Laboratório de Vírus Respiratórios e Sarampo - Fiocruz/RJ
SARS-CoV-2	Sorologia	Soro	Soro= 2 ml em frasco plástico	Preferencialmente, armazenar a -70°C ou -20°C até 48 horas	Transporte deverá ser realizado em caixa de transporte de amostras biológicas com gelo seco.	Plataforma de Alta Testagem-Bio Manguinhos/Fiocruz/RJ

Observações: OBS1: 2,5ml a 3ml de sangue por Kg de peso – volume seguro máximo para coleta em crianças. Caso não seja possível a coleta do volume total de sangue recomendado, uma nova amostra para investigação laboratorial pode ser enviada 48h a 72h após a primeira. OBS2: Qualquer agente etiológico identificado deve ser encaminhado para sequenciamento genético.



REDE CIEVS

VIGILÂNCIA, ALERTA E RESPOSTA



DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

