

INFORME SALA DE SITUAÇÃO

HEPATITES AGUDAS GRAVES DE ETIOLOGIA A ESCLARECER EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde

Número 17 | 02.06.2022

APRESENTAÇÃO

O Informe da Sala de Situação tem como objetivo divulgar de maneira rápida e eficaz as orientações para resposta ao evento de saúde pública de casos de hepatites agudas graves de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes, bem como direcionar as ações de vigilância quanto a definição de caso, processo de notificação, fluxo laboratorial e investigação epidemiológica no país.

Informe da Sala de Situação

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 do DSASTE

Daniela Buosi Rohlfs

Comando da Sala de Situação

Janaína Sallas - CGEMSP/DSASTE/SVS/MS

Sala de Situação

Ademar Junior - CGIAE/DASNT/SVS/MS

Aede Caixeta - NECOM/SVS/MS

Ana Cristina Ferreira - DCCI/SVS/MS

Aroldo Carneiro - EpiSUS/CGEMSP/DSASTE/SVS/MS

Carlos Frank - EpiSUS/CGEMSP/DSASTE/SVS/MS

Caroline Nunes - CIEVS/CGEMSP/DSASTE/SVS/MS

Danniely Silva - EpiSUS/CGEMSP/DSASTE/SVS/MS

Ewerton Medeiros - EpiSUS/CGEMSP/DSASTE/SVS/MS

Fernanda Salvador - CGAHV/DCCI/SVS/MS

Gabriela Carvalho - CGLAB/DAEVS/SVS/MS

Bárbara Silva - CGLAB/DAEVS/SVS/MS

Kandice de Melo Falcão - CONASEMS

Magda Duarte - EpiSUS/CGEMSP/DSASTE/SVS/MS

Maiara Maia - EpiSUS/CGEMSP/DSASTE/SVS/MS

Maria Cecília Martins Brito - CONASS

Nereu Henrique Mansano Archives - CONASS

Paula Pezzuto - DCCI/SVS/MS

Pedro Dias - CIEVS/CGEMSP/DSASTE/SVS/MS

Rebeca Campos - CIEVS/CGEMSP/DSASTE/SVS/MS

Silvio Luis Almeida - EpiSUS/CGEMSP/DSASTE

Simone Vivaldini - GT Gripe/DEIDT/SVS/MS

Thaís Minuzzi - CGARB/DEIDT/SVS/MS

Thayna Silva - EpiSUS/CGEMSP/DSASTE/SVS/MS

Vinicius Casaroto - EpiSUS/CGEMSP/DSASTE/SVS/MS

Claudio Nishizawa - Ceavs/ASNVS/Gadip/Anvisa

Ho Yeh Li - OPAS/Brasil

INFORME SALA DE SITUAÇÃO

Casos notificados de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes

Descrição: Até 02 de junho de 2022, a Sala de Situação recebeu **96 notificações**, distribuídas em 17 Unidades Federativas (UF) do Brasil, sendo a Região Sudeste a que teve maior frequência de registros (n=50; 52,2%). Mediante as definições de caso propostas, após avaliação das informações enviadas **um caso** foi classificado como **provável**, **66** seguem **em investigação** e **29 casos** foram **descartados**, em dez UF, sendo: SP (11), MS (04), MG (03), PE (02), RJ (02), RS (02), SC (02), PR (01), ES (01) e GO (01).

Ações realizadas: Ativação da Sala de Situação em 13/05/22; revisão e análise epidemiológica dos dados; atualização dos dados sobre vacinas dos casos notificados; detecção internacional e nacional de rumores; publicação do fluxo laboratorial atualizado e compartilhamento de lista contendo as informações pendentes e sugestões de reclassificação dos casos para a Rede Nacional de Vigilância, Alerta e Resposta às Emergências em Saúde Pública (VigiAR-SUS), através dos profissionais que compõem a Rede Nacional de Vigilância Epidemiológica Hospitalar (RENAVEH) e os Centros de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS).

CENÁRIO INTERNACIONAL

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 a esclarecer em crianças menores de 10 anos previamente saudáveis que apresentaram alterações de enzimas hepáticas acentuadamente elevadas (AST e/ou ALT) acima de 500 UI/L acompanhado de sintomas gastrointestinais, incluindo dor abdominal, diarreia, icterícia e vômito.

De acordo com as informações disponibilizadas pela OMS, até o dia 26 de maio, foram notificados **749 casos**, dos quais **650 são prováveis** e 99 estão **em investigação**, distribuídos em **33 países** (Figura 1). Entre os casos classificados como prováveis, ocorreram **38 transplantes** e **nove** evoluíram para **óbito**.

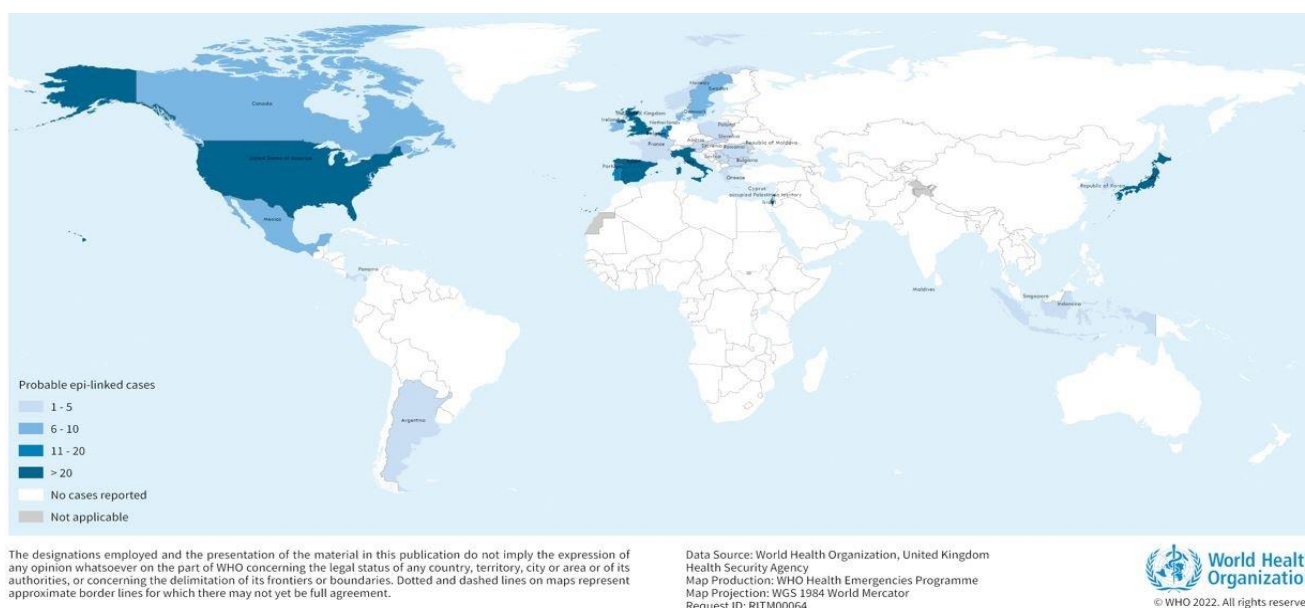


Figura 1: Distribuição de casos prováveis de Hepatite Aguda de etiologia desconhecida por país em 2022.

Fonte: World Health Organization ©

Conforme relatório atualizado do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC na sigla em inglês), na revisão dos casos notificados até o dia 31 de maio, foram registrados 305 casos prováveis em crianças de até 16 anos sem vínculo epidemiológico em 17 países, a saber Áustria (2), Bélgica (14), Bulgária (1), Chipre (2), Dinamarca (7), Grécia (5), Irlanda (8), Itália (29), Holanda (14), Noruega (5), Polônia (3), Portugal (15), Moldávia (1), Sérvia (1), Espanha (34), Suécia (9) e Reino Unido (155). Desses, 76,1% (n=232) tinha até cinco anos de idade, 237 foram hospitalizados e 23 foram admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Ainda, 14 dos 131 que tinham essa informação receberam transplante de fígado. Até o momento, um óbito foi associado à doença.

Ainda, entre os 199 casos testados para adenovírus, 188 foram positivos, com destaque para as 4 amostras sequenciadas que evidenciaram infecção pelos tipos 40 (n=1), 41 (n=2) e outro tipo (n=1). Dos exames RTq-PCR realizados para SARS-CoV-2 (n=204), 24 foram reagentes e entre os 34 que tiveram testes

sorológicos realizados para a doença, 23 foram positivos. Em Nota Técnica publicada no dia 31 de maio, o ECDC apresentou o status de vacinação contra covid-19 (Figura 2), bem como a relação de exames que foram realizados nos pacientes, sendo SARS-CoV-2, Citomegalovírus, Adenovírus, Epstein Barr, Enterovírus e Influenza (Tabela 1).

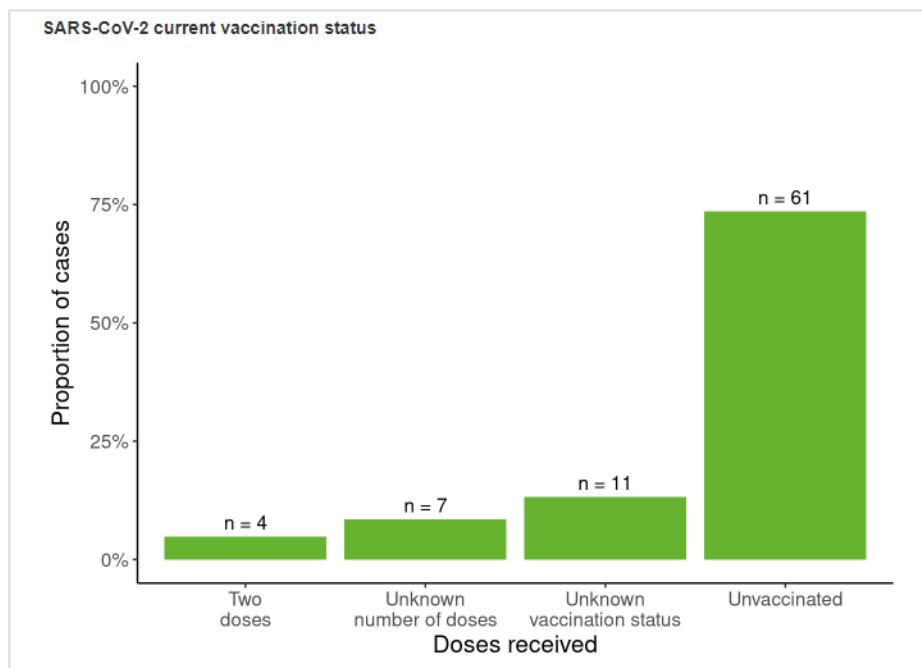


Figura 2. Status de vacinação contra covid-19 entre os casos informados pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças, 31 de maio de 2022. [Tradução livre: Proporção de casos; Doses recebidas: duas doses; número desconhecido de doses; status de vacinação desconhecido; não-vacinados]. **Fonte:** Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças ECDC ©

Tabela 1. Casos de hepatite aguda a esclarecer em crianças e adolescentes informados pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças, 31 de maio de 2022.

Exames realizados	Resultado		
	Positivo n(%)	Negativo n(%)	Indeterminado n(%)
SARS-CoV-2 (n=204)	24 (11,8)	179 (87,7)	1 (0,5)
Citomegalovírus (n=151)	16 (10,6)	134 (88,7)	1 (0,7)
Adenovírus (n=199)	118 (59,0)	81 (41,0)	-
Epstein Barr (n=140)	27 (19,3)	112 (80,0)	1 (0,7)
Enterovírus (n=40)	3 (8,0)	37 (92,0)	-
Influenza (n=39)	3 (8,0)	36 (92,0)	-

Fonte: Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças ECDC ©

Em 2 de junho, durante o processo de trabalho da Sala de Situação, foi detectado rumor sobre o primeiro caso de Hepatite aguda de etiologia desconhecida em crianças registrado pela Colômbia. A veracidade da informação foi verificada e confirmada através de site oficial do Instituto Nacional de Saúde (INS). Trata-se de um paciente do sexo masculino, com 2 anos de idade, diagnosticado com hepatite colestatíca, que apresentou insuficiência hepática com PCR positivo para Adenovírus e anticorpos anti-covid-19. Segundo o INS, o quadro clínico, que teve duração de aproximadamente seis semanas, foi

compatível com sintomas respiratórios, gastrointestinais e febre, com posterior icterícia generalizada. O caso teve evolução favorável e recebeu alta, sem necessidade de transplante de fígado, permanecendo estável e sob acompanhamento médico domiciliar.

A etiologia dos casos atuais de hepatite aguda permanece desconhecida e sob constante investigação. A OMS segue monitorando a situação de casos semelhantes em parceria com os Estados Membros e recomenda esforços conjuntos para identificar, investigar e comunicar casos potenciais.

EVENTO DE SAÚDE PÚBLICA

O Ministério da Saúde do Brasil, através da Sala de Situação Nacional de Hepatites agudas de etiologia a esclarecer, disponibilizou fichas de notificação, requisição de exames e investigação de casos para o território nacional e estabeleceu a obrigatoriedade de notificação imediata, em até 24 horas, pelos profissionais de saúde de serviços públicos ou privados. As fichas estão disponíveis para registro e atualização desde 23 de maio de 2022, por meio do link: <https://redcap.link/c7sc7rc1>.

As fichas, que foram elaboradas pela equipe técnica de especialistas do Brasil, que compõem a Sala de Situação, tiveram contribuição da Rede de Vigilância, Alerta e Resposta às Emergências em Saúde Pública (VigiAR-SUS) e estão de acordo com modelo estabelecido pela OMS. Cabe ressaltar que os notificantes devem iniciar o processo de investigação dos casos a partir das orientações descritas na Ficha de Investigação, com o objetivo de verificar os casos em ocorrência no território e aprofundar a coleta de informações sobre estes.

Diante da observação dos resultados epidemiológicos dos casos notificados no Brasil e no mundo e da necessidade de qualificar a classificação, a Sala de Situação realizou o detalhamento das definições de caso, a saber:

SUSPEITO:

a) Criança/adolescente menor de 17 anos, apresentando hepatite aguda¹ com aumento de transaminase sérica aspartato transaminase (AST) e/ou alanina transaminase (ALT) ≥ 500 UI/L E resultados laboratoriais negativos para hepatites virais A, B e C E arboviroses² E sem causa de origem não infecciosa que justifique o quadro³, a partir do dia 20 de abril de 2022.

b) Criança/adolescente menor de 17 anos, apresentando hepatite aguda¹ que evoluiu para hepatite fulminante⁴ sem etiologia conhecida E que teve necessidade de transplante de fígado E resultado laboratorial negativo para hepatites virais A, B e C E para arboviroses² no período de 01 de outubro de 2021 a 20 de abril de 2022.

PROVÁVEL:

Caso suspeito com resultado laboratorial negativo para Hepatite E.

DESCARTADO:

Não atende aos critérios de suspeito e provável.

CONTATO DE PROVÁVEL:

Indivíduo com hepatite aguda¹ com resultados laboratoriais negativos para hepatites virais A, B, C, D, E E arboviroses E sem causa de origem não infecciosa que justifique o quadro³ de qualquer idade que seja um contato próximo de um caso provável desde 20 de abril de 2022.

PERDA DE SEGUIMENTO:

Criança/adolescente menor de 17 anos, apresentando hepatite aguda¹ com aumento de transaminase sérica aspartato transaminase (AST) e/ou alanina transaminase (ALT) ≥ 500 UI/L que **não tem oportunidade de investigação laboratorial adequada** das hepatites virais **E/OU** das arboviroses **E/OU** que não seja encontrado ou recuse participar da investigação, impossibilitando a verificação dos critérios de definição de caso.

EM INVESTIGAÇÃO:

Caso notificado com pendência de resultados laboratoriais para as hepatites virais A, B, C, D e E **E/OU** para dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela (quando aplicável).

OBSERVAÇÕES

1. Sinais e sintomas de hepatite aguda: mialgia, náusea, vômito, letargia, fadiga, febre, dor abdominal, diarreia e icterícia. Em casos graves, insuficiência hepática aguda com encefalopatia.
2. Arboviroses: Dengue, Zika e Chikungunya. A pesquisa laboratorial para Febre Amarela será considerada em indivíduos com exposição nos últimos 15 dias em área de risco, e/ou em locais com recente ocorrência de epizootia em Primatas Não Humanos (PNH), e/ou em áreas recém-afetadas e suas proximidades, não vacinados contra febre amarela ou com estado vacinal ignorado ou com data de vacinação contra febre amarela < 30 dias.
3. Causas de origem não infecciosa, por exemplo, deficiência de alfa1-AT, doença de Wilson, síndrome de Budd-Chiari, distúrbios autoimunes, distúrbios hereditários, doença hepática aloimune gestacional, colestase intra-hepática familiar progressiva, linfocitose hemofagocítica e causa metabólica desconhecida.
4. 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.

O processo de notificação no país contribuiu com o levantamento de informações sobre o evento de saúde pública e possibilitará o conhecimento de fatores ou causas relacionadas ao mesmo.

CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO NO BRASIL

1. Casos notificados

Até a presente data, foram notificados **96 casos** à Sala de Situação. Após a verificação do atendimento aos critérios propostos nas definições de caso, **um (1,1%)** caso foi classificado como **provável** e **66 (68,7%)** permanecem em **investigação** (Tabela 2). Para a classificação posterior desses casos ainda

são aguardadas atualizações por parte dos notificantes. Ainda, por não atenderem à definição de caso estabelecida, **29 (30,2%)** casos foram **descartados**.

Tabela 2. Classificação dos casos notificados de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes até 02/06/2022, Brasil. (n=96)

Classificação dos casos notificados	n (%)
Em investigação	66 (68,7)
Descartado	29 (30,2)
Provável	1 (1,1)
Perda de segmento	0 (-)
Suspeito	0 (-)

Fonte: Rede CIEVS, até 02/06/2022, às 14h.

Quanto às informações clínicas disponibilizadas para os casos notificados, a Tabela 3 mostra que a maior parte (n=37) encontrava-se ainda em hospitalização no momento da notificação. Entre aqueles casos que têm essa informação registrada, oito realizaram transplante e nove evoluíram para óbito, dos quais cinco seguem em investigação. Cabe ressaltar que estas são informações preliminares.

Tabela 3. Casos de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes segundo informações clínicas disponibilizadas na notificação, até 02/06/2022, Brasil. (n=76)

Hospitalização/Evolução	Classificação			Total
	Provável	Em investigação	Descartados	
Hospitalização	-	26	11	37
Alta hospitalar	1	16	4	21
Transplante	-	7	1	8
Óbito	-	5	4	9

Fonte: Rede CIEVS, até 02/06/2022, às 14h

Os **casos notificados** são provenientes de 17 Unidades Federativas (UF), sendo que São Paulo (n=27) e Minas Gerais (n=12) tiveram mais registros, ambos da Região Sudeste, que apresenta a maior frequência de casos (n=50; 52,6%). As demais distribuições encontram-se na Figura 2 e a Tabela 4 detalha as notificações segundo região e UF de notificação e classificação dos casos.

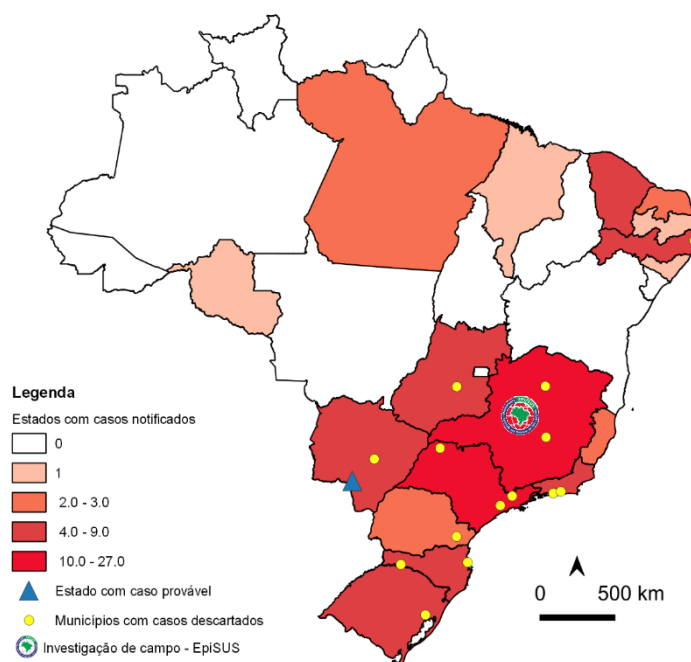


Figura 2. Casos notificados de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes segundo Unidade da Federação de notificação, até 02/06/2022, Brasil. (n=96). **Fonte:** Rede CIEVS, até 02/06/2022, às 14h.

Tabela 4. Casos de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes segundo Região, Unidade da Federação de notificação e classificação, até 02/06/2022, Brasil. (n=96) **Fonte:** Rede CIEVS, até 02/06/2022, às 14h.

Região/Unidade da Federação	Provável n(%)	Em investigação n(%)	Descartados n(%)	Notificados n(%)
Centro-Oeste	1 (100,0)	3 (4,5)	5 (17,3)	9 (9,4)
Goiás	0 (-)	3 (4,5)	1 (3,4)	4 (4,2)
Mato Grosso do Sul	1 (100,0)	0 (-)	4 (13,9)	5 (5,2)
Sudeste	0 (-)	33 (49,9)	17 (58,6)	50 (52,2)
Espírito Santo	0 (-)	1 (1,5)	1 (3,4)	2 (2,1)
Minas Gerais	0 (-)	9 (13,6)	3 (10,4)	12 (12,6)
Rio de Janeiro	0 (-)	7 (10,6)	2 (6,9)	9 (9,4)
São Paulo	0 (-)	16 (24,2)	11 (37,9)	27 (28,1)
Sul	0 (-)	10 (15,2)	5 (17,2)	15 (15,6)
Paraná	0 (-)	2 (3,1)	1 (3,4)	3 (3,1)
Rio Grande do Sul	0 (-)	5 (7,6)	2 (6,9)	7 (7,3)
Santa Catarina	0 (-)	3 (4,5)	2 (6,9)	5 (5,2)
Nordeste	0 (-)	17 (25,8)	2 (6,9)	19 (19,7)
Pernambuco	0 (-)	6 (9,1)	2 (6,9)	8 (8,3)
Ceará	0 (-)	6 (9,1)	0 (-)	6 (6,3)
Maranhão	0 (-)	1 (1,5)	0 (-)	1 (1,0)
Paraíba	0 (-)	1 (1,5)	0 (-)	1 (1,0)
Alagoas	0 (-)	1 (1,5)	0 (-)	1 (1,0)
Rio Grande do Norte	0 (-)	2 (3,1)	0 (-)	2 (2,1)
Norte	0 (-)	3 (4,6)	0 (-)	3 (3,1)
Pará	0 (-)	2 (3,1)	0 (-)	2 (2,1)
Rondônia	0 (-)	1 (1,5)	0 (-)	1 (1,0)
Total	1	66	29	96

Considerando o caso provável e os que estão em investigação e que têm registro de data de início de sintomas, a Figura 3 apresenta a distribuição por semanas epidemiológicas (SE), nas quais a SE 17 (24 a 30 de abril de 2022) destaca-se com maior número de registros, com 15 casos.

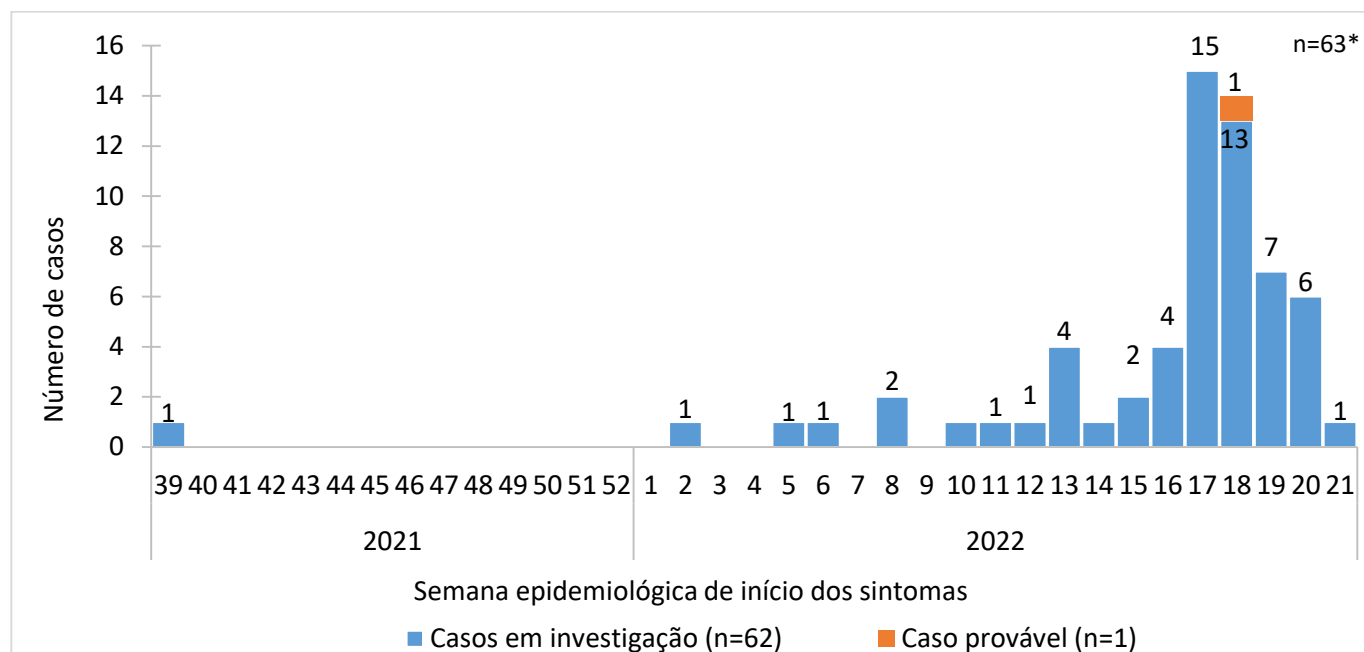


Figura 3. Distribuição dos casos em investigação e provável de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes segundo data de início de sintomas, 02/06/2022, Brasil. **Fonte:** Rede CIEVS, até 02/06/2022, às 14h. *Aguardando informação sobre a data de início de sintomas de três casos

Ainda, considerando a faixa etária de crianças elegíveis para vacinação contra covid-19 entre os casos em investigação que apresentavam essa informação, observou-se que 20 (64,5%) casos foram vacinados. O caso classificado como provável também possui histórico de vacinação, sem relato sobre o número de doses (Tabela 5).

Tabela 5. Casos em investigação e provável de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes segundo histórico de vacinação contra covid-19, 02/06/2022, Brasil. (n=32)

Vacina COVID-19	Em investigação (n=31)	Provável (n=1)
	n(%)	n(%)
Sim	20 (64,5)	1 (100,0)
Não	6 (19,4)	0 (-)
Não Informado	5 (16,1)	0 (-)

2. Caso provável

Em 27 de maio, mediante avaliação dos resultados laboratoriais disponibilizados, a Sala de Situação registrou o primeiro caso provável. Trata-se de paciente do sexo feminino, com 16 anos, que apresentou febre, icterícia, mal-estar e náuseas de início em 03/05/2022. Foi hospitalizada no dia 10/05, com três dias de internação para realização dos exames preconizados e tratamento necessário. Os resultados para hepatites A, B, C, D e E foram negativos, assim como para arboviroses (dengue, Zika,

Chikungunya e febre amarela), tendo sido excluída causa de origem não infecciosa que justificasse o quadro.

Na investigação epidemiológica, a paciente seguia em recuperação domiciliar, no estado do Mato Grosso do Sul, tendo sido monitorada pela vigilância em saúde e assistência. Cabe informar que o caso permanece em investigação para esclarecimento da etiologia.

Até o momento, não existem atualizações sobre o estado de saúde desse caso.

3. Casos em investigação

Quanto aos casos que estão em investigação (n=66) a frequência dos dois sexos é a mesma (n=33; 50,0%), conforme apresentado na Tabela 6. A mediana de idade observada foi de sete anos, variando entre dois meses e 16 anos e a maior parte (n=28; 42,4%) dos casos concentra-se até os seis anos.

Tabela 6. Casos em investigação de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes segundo sexo e faixa etária, 02/06/2022, Brasil. (n=66)

Variáveis sociodemográficas	n (%)
Sexo	
Feminino	33 (50,0)
Masculino	33 (50,0)
Faixa etária (anos)	
<1	5 (7,6)
1 - 2	13 (19,7)
3 - 4	10 (15,1)
5 - 6	4 (6,1)
7 - 8	6 (9,1)
9 - 10	9 (13,6)
11 - 12	7 (10,6)
13 - 14	6 (9,1)
15 - 16	6 (9,1)

Fonte: Rede CIEVS, até 02/06/2022, às 14h.

Os principais sinais e sintomas apresentados entre os casos que estão em investigação foram icterícia (n=44), febre (n=38), dor abdominal (n=34) e vômito (n=33). Os demais sinais e sintomas informados encontram-se na Tabela 5.

Tabela 6. Casos em investigação de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes segundo sinais e sintomas, 02/06/2022, Brasil. (n=66)

Sinais e sintomas	Em investigação
Icterícia	44
Febre	38
Dor Abdominal	34
Vômito	33
Colúria (urina escura)	21
Acolia fecal (fezes brancas)	12
Diarreia	11

Fonte: Rede CIEVS, até 02/06/2022, às 14h.

Quando analisados os resultados dos exames de níveis transaminases (AST e/ou ALT) entre os casos em investigação, verificou-se maior frequência nas faixas de 500 a 1.499 UI/L com 50,0% (n=28) e 57,5% (n=28), respectivamente (Tabela 6).

Tabela 7. Resultados dos exames de AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) dos casos em investigação de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes, 02/06/2022, Brasil.

Valor (U/L)	AST n(%) (n=56)	ALT n(%) (n=47)
500 - 999	15 (26,8)	16 (34,0)
1.000 - 1.499	13 (23,2)	12 (23,5)
1.500 - 1.999	6 (10,7)	8 (17,0)
2.000 - 2.499	8 (14,3)	4 (8,5)
2.500 - 2.999	3 (5,4)	-
3.000 - 3.499	2 (3,6)	1 (2,1)
3.500 - 3.999	2 (3,6)	-
>=4.000	7 (12,5)	6 (12,8)
Média	1892,2	1892,2
Mediana (mín-máx)	1203 (44-20379)	877 (88-7296)

Fonte: Rede CIEVS, até 02/06/2022, às 14h.

Para os exames priorizados para classificação dos casos, cabe informar que **ainda estão sendo aguardados resultados** para as Hepatites A, B, C, D e E, dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela.

Dentre os exames complementares realizados até o momento para diagnóstico diferencial, resultaram positivos seis dos dez exames realizados para Adenovírus em fezes e quatro dos dezoito realizados em amostras de soro; também dois entre os sete que testaram citomegalovírus e quatro dos 19 testados para Epstein-Barr. Quanto aos exames realizados para SARS-CoV-2, foram positivos cinco de dez IgG; três de 34 realizados pela metodologia RTq-PCR e dois de 14 IgM (Tabela 7).

Tabela 8. Resultados de exames complementares para doenças infecciosas em casos em investigação de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes, até 02/06/2022, Brasil. (n=66)

Exames realizados	Resultado	
	Positivo	Negativo
Adenovírus (fezes)	6/10	4/10
Adenovírus (soro)	4/19	15/19
SARS-CoV-2 IgM	2/14	12/14
SARS-CoV-2 IgG	5/10	5/10
SARS-CoV-2 PCR	3/34	31/34
Citomegalovírus	2/7	5/7
Episten-Barr	4/19	15/19
Influenza A	1/21	20/21
Influenza B	-	20/20
Herpes 1 e 2	1/8	7/8
Enterovírus	3/13	10/13
Norovírus	1/10	9/10
Vírus sincicial respiratório	5/20	15/20
VDRL	-	11/11

Fonte: Rede CIEVS, até 02/06/2022, às 14h.

Existem ainda resultados laboratoriais para diagnósticos diferenciais sendo processados, conforme previsto no Fluxograma de pesquisa para agentes etiológicos (Anexo I).

4. Casos descartados

Entre as informações disponíveis, os resultados laboratoriais positivos para arboviroses (n=15) e os níveis de transaminases (AST e ALT) inferiores a 500 UI/L (n=9) foram as principais causas de descarte dos casos (n=29). Para os resultados de arboviroses, oito foram descartados devido ao diagnóstico de dengue, sendo que três deles tinham coinfeção com Zika vírus, e cinco de Chikungunya. Alguns casos foram descartados por mais de um critério (Figura 4).

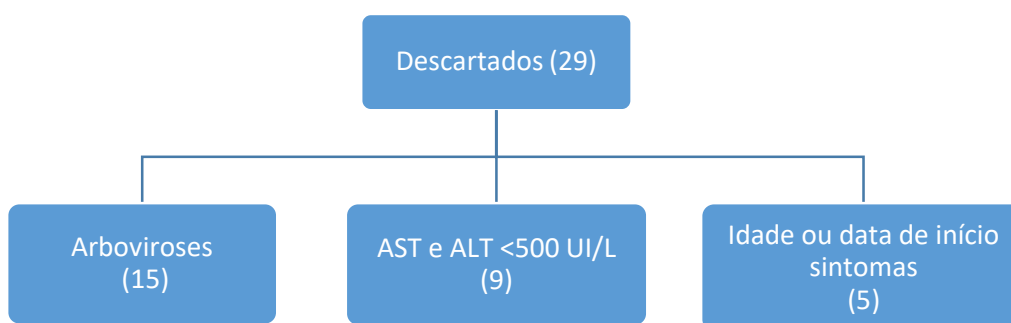


Figura 4. Fluxograma de classificação de casos notificados de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer, Brasil, 2022. (n=29) **Fonte:** Rede CIEVS, até 02/06/2022, às 14h.

AÇÕES REALIZADAS

- Revisão dos dados recebidos e reclassificação dos casos;
- Atualização dos dados sobre vacinas dos casos notificados;
- Análises epidemiológicas dos casos;
- Montagem da apresentação para o Comitê de Monitoramento de Eventos (CME) Ampliado;
- Detecção internacional e nacional de rumores;
- Publicação do fluxo laboratorial atualizado na página do Ministério da Saúde; e
- Compartilhamento de lista contendo informações pendentes e classificações sugeridas aos casos para as Redes CIEVS e RENAHEH, com o objetivo de aprimorar as investigações epidemiológicas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As condutas descritas acima são fundamentadas nas evidências científicas disponíveis, aliadas à análise do cenário epidemiológico brasileiro e poderão ser modificadas diante de novas constatações. Orienta-se que a partir da identificação de um caso suspeito, seja realizada a notificação e definição da conduta respeitando os protocolos clínicos de cada instituição.

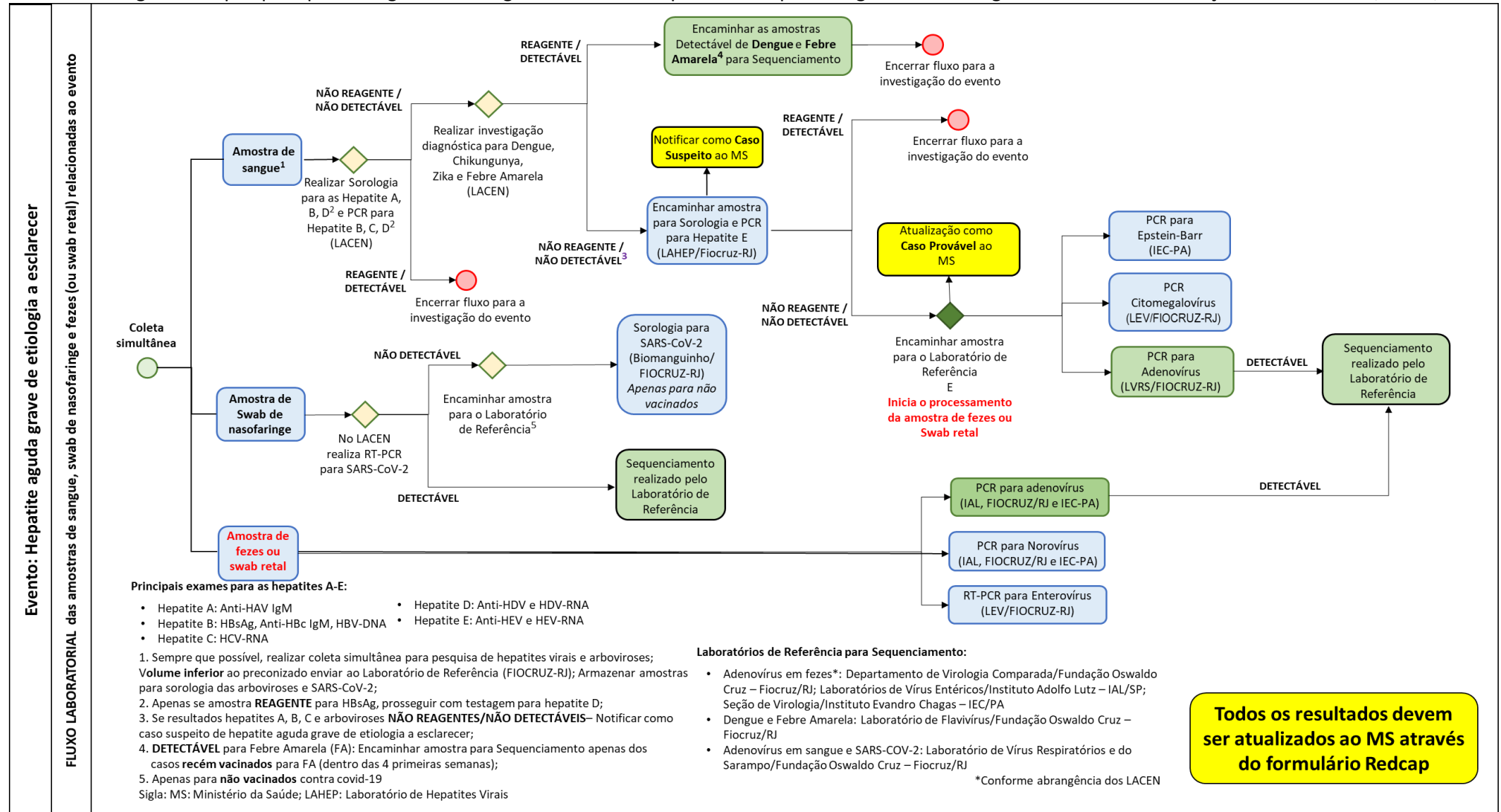
Ainda, a Sala de Situação reforça a importância da atualização junto às Unidades CIEVS das informações de resultados laboratoriais e dos dados clínicos e epidemiológicos faltantes dos casos notificados.

A Rede CIEVS segue monitorando, 24 horas, 07 dias por semana, eventuais novas ocorrências. Também está apoiando na investigação dos casos de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer notificados até o momento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Center for Disease Prevention and Control, Stockholm, 2022. Guidance for diagnostic testing of cases with severe acute hepatitis of unknown aetiology in children. 25 May 2022. Stockholm: ECDC; 2022.
2. 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>. Acesso em: 21 abr 2022
3. WHO. Event Information Site for IHR National Focal Points. Disponível em: <https://extranet.who.int/ihr/eventinformation/event/2022-e000081>. Acesso em: 21 abr 2022
4. 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-nios-10-de-mayo-de-2022>. Acesso em: 10 maio 2022
5. ECDC. ECDC and WHO publish joint surveillance bulletin on hepatitis outbreak. May 13, 2022. Disponível em: Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Hepatitis of Unknown Origin in Children Surveillance Bulletin (europa.eu)
6. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Nota técnica: Hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños. 17 de mayo de 2022, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2022.
7. 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. Acesso em: 03 maio 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-20220420-218-erratum.pdf>
8. 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
9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.102, de 13 de maio de 2022. Disponível em: [PORTARIA GM/MS Nº 1.102, DE 13 DE MAIO DE 2022 - PORTARIA GM/MS Nº 1.102, DE 13 DE MAIO DE 2022 - DOU - Imprensa Nacional \(in.gov.br\)](https://www.in.gov.br/web/guest/-/PORTARIA-GM-MS-N-1.102-DE-13-DE-MAIO-DE-2022)
10. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 04, de 28 de setembro de 2018. Disponível em: [Ministério da Saúde \(saude.gov.br\)](https://www.saude.gov.br/images/stories/pdf/20180928-Portaria-de-Consolidacao-n-04-de-28-de-setembro-de-2018.pdf)
11. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Hepatitis of Unknown Aetiology in Children, Joint Epidemiological overview, 20 May, 2022.

Anexo I: Fluxograma de pesquisa para os agentes etiológicos dos casos suspeitos de hepatites agudas de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes, Brasil, 2022.



Adaptado de: <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children>; e <https://www.gov.uk/government/news/increase-in-hepatitis-liver-inflammation-cases-in-children-under-investigation>

ANEXO II: Orientações para coleta, armazenamento, conservação e transporte das amostras clínicas para o diagnóstico de casos prováveis de hepatite aguda de etiologia a esclarecer.

Tipo de diagnóstico	Metodologia	Tipo de material	Procedimento de coleta	Armazenamento e conservação	Acondicionamento e transporte	Fluxo Laboratorial
Hepatite viral A	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 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
	RT-PCR	Soro ou plasma (volume = 1 ml)	Coleta em tubo com ou sem anticoagulante.			
Hepatite viral C	RT-PCR	Soro ou plasma (volume = 1 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
Hepatite viral D	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.	Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) Instituto Oswaldo Cruz - IOC Laboratório de Hepatites Virais (LAHEP) End.: Av. Brasil, 4365 - Pavilhão Helio e Peggy Pereira, Térreo - Manguinhos CEP: 21040-360 - Rio de Janeiro/RJ. Responsável: Livia Villar; Tel.: 21 2562-1751; E-mail: lvillar@ioc.fiocruz.br ; fcamello@gmail.com
	RT-PCR	Soro ou plasma (volume = 1 ml)	Coleta em tubo com ou sem anticoagulante.			
Hepatite viral E	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.	Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) Instituto Oswaldo Cruz - IOC Laboratório de Hepatites Virais (LAHEP) End.: Av. Brasil, 4365 - Pavilhão Helio e Peggy Pereira, Térreo - Manguinhos CEP: 21040-360 - Rio de Janeiro/RJ. Responsável: Livia Villar; Tel.: 21 2562-1751; E-mail: lvillar@ioc.fiocruz.br ; fcamello@gmail.com
	RT-PCR	Soro ou plasma (volume = 1 ml)	Coleta em tubo com ou sem anticoagulante.			
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.	Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz/RJ - Laboratório de Enterovírus Responsáveis: Edson Elias da Silva (chefe do laboratório) e Fernanda Burlandy (chefe substituta) End.: Av. Brasil, 4.365 – Manguinhos CEP: 21045-900 – Rio de Janeiro/RJ Pavilhão Hélio e Peggy
Citomegalovírus	PCR	Soro	Soro= 2 ml em frasco plástico			

						Pereira, sala A 217 Tel.: (21) 2562-1804/1828/1734 E-mail: enterolb@ioc.fiocruz.br ; edson@ioc.fiocruz.br ; fburlandy@ioc.fiocruz.br
Epstein-Barr	PCR	Plasma	1 ml de plasma. Instruções: Coletar 4 mL de sangue total com EDTA, centrifugar em até 4 horas após a coleta (10 minutos, a aproximadamente 2200 g), retirar o plasma e armazenar em criotubo estéril.	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 Epstein-Barr/Seção de Virologia Responsável: Igor Brasil Costa End.: Rodovia BR 316 – km 07 – s./n., bairro: Levilândia CEP: 67030.000 – Ananindeua/PA Telefone: (91) 3214-2023 / 3214-2005 E-mail: igorcosta@iec.gov.br
Adenovírus	RT-PCR Sequenciamento	Plasma, Sangue total	Plasma = 2 ml em frasco plástico Sangue total = coletar 2 ml em tubo com anticoagulante EDTA	Refrigerar por 24 h, até o transporte. Sem congelamento.	Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo seco.	Instituto Oswaldo Cruz – Fiocruz/RJ Laboratório de Vírus Respiratórios e do Sarampo Responsável: Marilda Siqueira End.: Av. Brasil, 4.365 – Manguinhos CEP: 21045-900 – Rio de Janeiro/RJ Tel.: (21) 2562-1778 E-mail: mmsiq@ioc.fiocruz.br
		Fezes ou <i>swab</i> retal	Fezes in natura. Na impossibilidade de se obter as fezes, utilizar swab 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 -20°C	As amostras devem ser acondicionadas em sacos plásticos, em caixa de transporte de amostra biológica contendo quantidade suficiente de gelo seco ou gelo reciclável.	Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz/RJ - Departamento de Virologia Comparada Responsável: Dr.Tulio Machado Fumian End.: Av. Brasil, 4.365 – Manguinhos CEP: 21045-900 – Rio de Janeiro/RJ Tel.: (21) 2562-1817 E-mail: tuliomf@ioc.fiocruz.br Instituto Adolfo Lutz – IAL/SP Laboratórios de Vírus Entéricos Responsável: Dra. Rita de Cassia Compagnoli Carmona End.: Av. Dr. Arnaldo, 355 Cerqueira César – São Paulo/SP CEP: 01246-000 Tel.: (11) 3068-2909 E-mail: rita.carmona@ial.sp.gov.br Instituto Evandro Chagas – IEC Responsável: Luana Soares End.: Rod. BR 316 – km 07 s./n., bairro: Levilândia CEP: 67030-000 – Ananindeua/PA Tel.: (91) 3214-2016 E-mail: luanasoares@iec.gov.br ; lu.farias.lf@gmail.com Obs: Conforme abrangência dos LACEN

<p>Norovírus</p>	<p>RT-PCR</p>	<p>Fezes ou <i>swab</i> retal</p>	<p>Fezes in natura. 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</p>	<p>As amostras devem ser mantidas sob refrigeração e enviadas imediatamente ao laboratório (até 24 horas). Caso contrário, congelá-las a -20°C</p>	<p>As amostras devem ser acondicionadas em sacos plásticos, em caixa de transporte de amostra biológica contendo quantidade suficiente de gelo seco ou gelo reciclável.</p>	<p>Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz/RJ - Departamento de Virologia Comparada Responsável: Dr. Tulio Machado Fumian End.: Av. Brasil, 4.365 – Manguinhos CEP: 21045-900 – Rio de Janeiro/RJ Tel.: (21) 2562-1817 E-mail: tuliomf@ioc.fiocruz.br Instituto Adolfo Lutz – IAL/SP Laboratórios de Vírus Entéricos Responsável: Dra. Rita de Cassia Compagnoli Carmona End.: Av. Dr. Arnaldo, 355 Cerqueira César – São Paulo/SP CEP: 01246-000 Tel.: (11) 3068-2909 E-mail: rita.carmona@ial.sp.gov.br Instituto Evandro Chagas – IEC Responsável: Luana Soares End.: Rod. BR 316 – km 07 s./n., bairro: Levilândia CEP: 67030-000 – Ananindeua/PA Tel.: (91) 3214-2016 E-mail: luanasoares@iec.gov.br; lu.farias.lf@gmail.com Obs: Conforme abrangência dos LACEN</p>
<p>Dengue, Chikungunya e Zika vírus</p>	<p>RT-PCR</p>	<p>Sangue, soro/plasma</p>	<p>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 partir do início dos sintomas. Alíquotas 2-3 ml do soro/plasma para realizar testes moleculares.</p>	<p>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.</p>	<p>Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco ou, se possível, transportar em nitrogênio líquido.</p>	<p>RT-PCR e Sorologia: LACEN Sequenciamento de Dengue: Fiocruz/RJ Laboratório de Flavivírus da Fiocruz/RJ Responsável: Ana Bispo End.: Av. Brasil, 4.365 – Manguinhos CEP: 21040-900 – Rio de Janeiro/RJ Tel.: (21) 2562-1707 E-mail: abispo@ioc.fiocruz.br</p>
	<p>Sorologias</p>	<p>Soro, líquido cefalorraquidiano (LCR).</p>	<p>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. Alíquotas 2-3 ml do</p>	<p>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</p>	<p>Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.</p>	

			soro para realizar testes sorológicos. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 ml (criança) e 3 ml (adulto) de líquido cefalorraquidiano (LCR).	dias; após este período, manter a -70°C		
Febre Amarela	RT-PCR	Sangue, soro/plasma	Sangue ou plasma = coletar 3 ml em tubo com anticoagulante EDTA Soro = Coletar 5 ml de sangue sem anticoagulante entre 1 e 10 dias após o início dos sintomas. Separar no mínimo 3 mL de soro para PCR.	Sangue ou plasma = Refrigerar por 24 h, até o transporte. Sem congelamento. Soro = 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	Sangue ou plasma = Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo seco. Soro = 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	<p>RT-PCR = LACEN</p> <p>Sorologia – Caso não seja realizada no LACEN, enviar à Fiocruz/RJ</p> <p>Sequenciamento: Fiocruz/RJ Laboratório de Flavivírus da Fiocruz/RJ Responsável: Ana Bispo End.: Av. Brasil, 4.365 – Manguinhos CEP: 21040-900 – Rio de Janeiro/RJ Tel.: (21) 2562-1707 E-mail: abispo@ioc.fiocruz.br</p>
	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	
SARS-COV-2	Biologia Molecular – RTqPCR	Secreção de nasofaringe	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.	<p>SARS-COV-2 - LACEN</p> <p>Adenovírus - Instituto Oswaldo Cruz – Fiocruz/RJ Sequenciamento SARS-COV-2 e adenovírus – Fiocruz/RJ Laboratório de Vírus Respiratórios e do Sarampo Responsável: Marilda Siqueira End.: Av. Brasil, 4.365 – Manguinhos CEP: 21045-900 – Rio de Janeiro/RJ Tel.: (21) 2562-1778 E-mail: mmsiq@ioc.fiocruz.br</p>
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.	<p>Plataforma de Alta Testagem- Bio Manguinhos/Fiocruz/RJ Dra. Maria Luiza Moreira Tel.:21-99625-5375</p>

INFORME SALA DE SITUAÇÃO

HEPATITES AGUDAS GRAVES DE ETIOLOGIA A ESCLARECER
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES



Secretaria de
Vigilância em Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

