

INFORME DIÁRIO

SALA DE SITUAÇÃO | HEPATITES AGUDAS GRAVES DE ETIOLOGIA A ESCLARECER EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde

Número 24 | 09/06/2022

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 o perfil epidemiológico das notificações e o direcionamento das ações de vigilância, principalmente sobre as definições de caso, o processo de notificação, o fluxo laboratorial e a investigação epidemiológica no país.

RESUMO EXECUTIVO DOS CASOS NOTIFICADOS DE HEPATITE AGUDA GRAVE DE ETIOLOGIA A ESCLARECER EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Descrição: Em 09 de junho de 2022 foram registradas três novas notificações. Até a presente data, a Sala de Situação recebeu **109 notificações**, distribuídas em 17 Unidades Federativas (UF) do Brasil, sendo a Região Sudeste a que teve maior frequência de registros (n=54; 49,5%). Mediante as definições de caso propostas e após avaliação das informações enviadas, **dois casos** foram classificados como **prováveis**, um em **Mato Grosso do Sul** e o outro no **Rio de Janeiro**. **Dois casos** foram classificados como **suspeitos**, em **Minas Gerais e São Paulo**, e foi registrada **uma perda de segmento, de Minas Gerais**. Existem **60 casos** que seguem em **investigação**, aguardando resultados laboratoriais e outras informações, e **44 foram descartados**, em 13 UF, a maior parte em São Paulo (n=11) e Rio de Janeiro (n=06).

Ações realizadas: Ativação da Sala de Situação em 13/05/22; revisão e análise epidemiológica dos dados; reuniões com SP para integração dos dados, com RJ para atualização e discussão dos casos notificados e com CE para esclarecimento de dúvidas sobre a notificação; respostas às demandas de e-mail; revisão e atualização das informações disponíveis sobre o cenário internacional; detecção internacional e nacional de rumores; e compartilhamento de informações em tempo real junto à 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).

Informe Diário – Sala de Situação:

Hepatites agudas graves de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes.

©2022. Ministério da Saúde.

Secretaria de Vigilância em Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

EDITORES RESPONSÁVEIS

Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS

Arnaldo Correia de Medeiros

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

Daniela Buosi Rohlfs

Coordenação-Geral de Emergências em Saúde Pública – CGEMSP

Janaína Sallas

COMANDO DA SALA DE SITUAÇÃO

Janaína Sallas – CGEMSP/DSASTE/SVS/MS

ORGANIZAÇÃO

Ademar Junior - CGIAE/DASNT/SVS/MS

Aede Caixeta - NECOM/SVS/MS

Ana Cristina Ferreira - DCCI/SVS/MS

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

Bárbara Silva - CGLAB/DAEVS/SVS/MS

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

Fernanda Salvador - CGAHV/DCCI/SVS/MS

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

Claudio Nishizawa - Ceavs/ASNVS/Gadip/Anvisa

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

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

Gabriela Carvalho - CGLAB/DAEVS/SVS/MS

Ho Yeh Li - OPAS/Brasil

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

Tháís Minuzzi - CGARB/DEIDT/SVS/MS

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

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

PROJETO GRÁFICO E REVISÃO

Área editorial/Necom/GAB/SVS

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**.

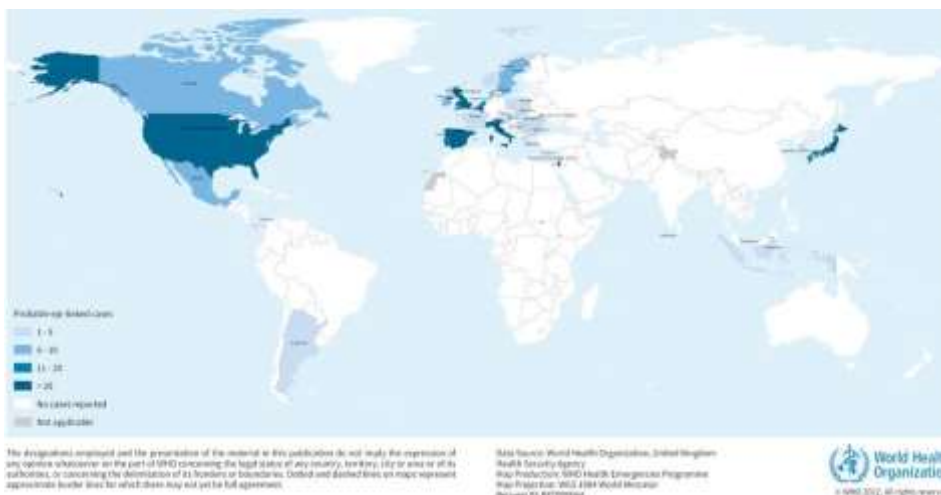


Figura 1: Distribuição de casos prováveis de hepatite aguda de etiologia desconhecida por país em 2022. **Fonte:** World Health Organization ©.

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. 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).

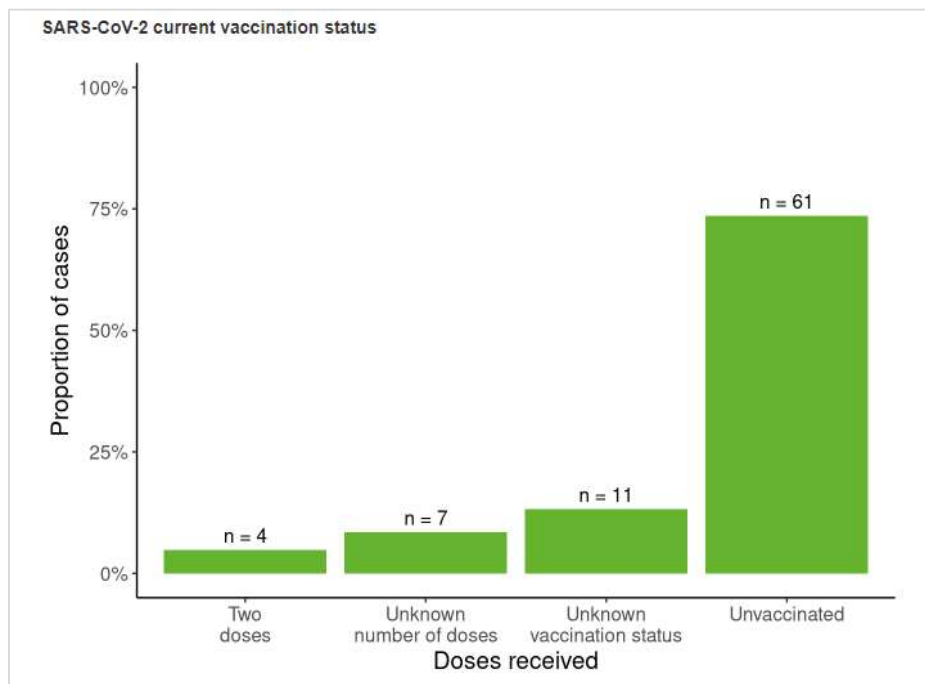


Figura 2. Status de vacinação contra covid-19 entre os casos informados pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças, 31 de maio de 2022. [Tradução livre: Proporção de casos; Doses recebidas: duas doses; número desconhecido de doses; status de vacinação desconhecido; não-vacinados]. **Fonte:** 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 02 de junho de 2022, 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).

Até o dia 09 de junho de 2022, não foram publicadas atualizações sobre os casos notificados, suspeitos ou prováveis pela OMS ou ECDC.

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. Para fins de notificação e classificação, são consideradas as seguintes definições de caso:

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 1º 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** arboviroses² **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) \geq 500 UI/L que **não tem oportunidade de investigação laboratorial adequada** das hepatites virais **E/OU** das arboviroses² **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).

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

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.

CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO NO BRASIL

1. CASOS NOTIFICADOS

Até a presente data, foram notificados **109 casos** à Sala de Situação. Após a verificação do atendimento aos critérios propostos nas definições de caso, **dois (1,8%)** foram classificados como **prováveis**, **dois (1,8%)** como **suspeitos** e **60 (55,1%)** permanecem em **investigação** (Tabela 2). **Um (0,9)** caso foi definido como perda de seguimento, tendo em vista a falta de oportunidade para prosseguir com a investigação laboratorial. Ainda, por não atenderem à definição de caso estabelecida, **44 (40,4%)** casos foram **descartados**.

Tabela 2. Classificação dos casos notificados de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes até 09/06/2022, Brasil. (n=109)

Classificação dos casos notificados	n (%)
Em investigação	60 (55,1)
Descartados	44 (40,4)
Prováveis	2 (1,8)
Suspeito	2 (1,8)
Perda de seguimento	1 (0,9)

Fonte: Sala de Situação, até 09/06/2022, às 12h.

Quanto às informações clínicas disponibilizadas para os casos notificados (Tabela 3) parte deles (n=37) encontrava-se em hospitalização no momento da notificação. Destes, nove casos realizaram transplante e 10 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 notificação e classificação, até 09/06/2022, Brasil. (n=77)

Hospitalização/ Evolução	Classificação					Total
	Provável	Suspeito	Perda de seguimento	Em investigação	Descartados	
Hospitalização	1	1	-	26	9	37
Alta hospitalar	1	1	-	19	1	22
Transplante	-	-	-	8	-	8
Óbito	-	-	1	5	4	10

Fonte: Sala de Situação, até 09/06/2022, às 12h

Os **casos notificados** são provenientes de 17 Unidades Federativas (UF) e São Paulo (n=27) e Minas Gerais (n=14) tiveram os maiores números registrados, ambos da Região Sudeste, que representa quase metade das notificações (n=54; 49,6%). As demais distribuições encontram-se detalhadas na Tabela 4, de acordo com a classificação atual.

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 09/06/2022, Brasil. (n=109)

Região/Unidade da Federação	Suspeitos n(%)	Prováveis n(%)	Perda de seguimento n(%)	Descartados n(%)	Em investigação n(%)	Notificados n(%)
Centro-Oeste	0 (-)	1 (50,0)	0 (-)	6 (13,6)	3 (5,0)	10 (9,2)
Goiás	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (4,5)	2 (3,3)	4 (3,7)
Mato Grosso do Sul	0 (-)	1 (50,0)	0 (-)	4 (9,1)	1 (1,7)	6 (5,5)
Sudeste	2 (100,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	25 (56,8)	25 (41,7)	54 (49,6)
Espírito Santo	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (4,5)	0,0	2 (1,8)
Minas Gerais	1 (50,0)	0 (-)	1 (100,0)	6 (13,6)	6 (10,0)	14 (12,8)
Rio de Janeiro	0 (-)	1 (50,0)	0 (-)	6 (13,6)	4 (6,7)	11 (10,1)
São Paulo	1 (50,0)	0 (-)	0 (-)	11 (25,1)	15 (25,0)	27 (24,9)
Sul	0 (-)	0 (-)	0 (-)	7 (15,9)	11 (18,3)	18 (16,5)
Paraná	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (2,3)	2 (3,3)	3 (2,8)
Rio Grande do Sul	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4 (9,1)	4 (6,7)	8 (7,3)
Santa Catarina	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (4,5)	5 (8,3)	7 (6,4)
Nordeste	0 (-)	0 (-)	0 (-)	5 (11,4)	19 (31,6)	24 (22,0)
Pernambuco	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (6,8)	6 (10,0)	9 (8,3)
Ceará	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (2,3)	8 (13,3)	9 (8,3)
Maranhão	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (1,7)	1 (0,9)
Paraíba	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (1,7)	1 (0,9)
Alagoas	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (1,7)	1 (0,9)
Rio Grande do Norte	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (2,3)	2 (3,3)	3 (2,8)
Norte	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (2,3)	2 (3,4)	3 (2,7)
Pará	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (2,3)	1 (1,7)	2 (1,8)
Rondônia	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (1,7)	1 (0,9)
Total Geral	2 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	44 (100,0)	60 (100,0)	109 (100,0)

Fonte: Sala de Situação, até 09/06/2022, às 12h.

Considerando a data de início de sintomas dos casos em investigação, prováveis e suspeito, as semanas epidemiológicas 17 e 18 (24 a 30 de abril e 01 a 07 de maio de 2022) destacam-se com 14 e 13 registros, respectivamente (Figura 3).

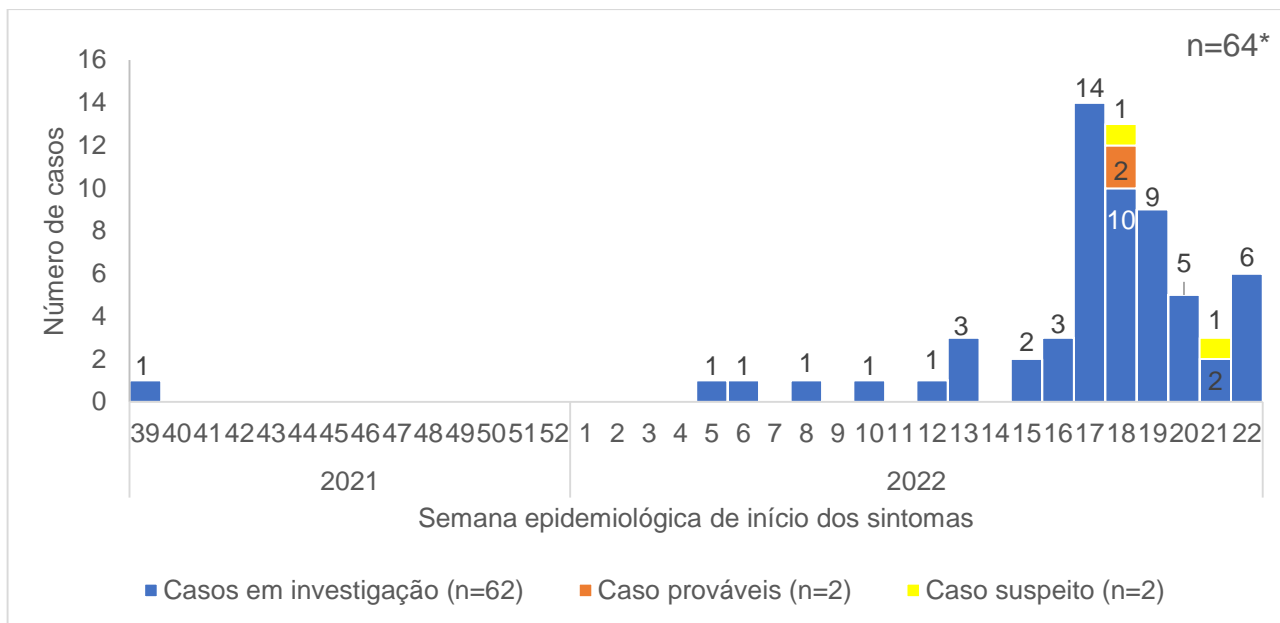


Figura 3. Distribuição dos casos em investigação, prováveis e suspeito de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes segundo semana epidemiológica de início de sintomas, até 09/06/2022, Brasil. **Fonte:** Sala de Situação, até 09/06/2022, às 12h. *Aguardando informação sobre a data de início de sintomas de um caso

Considerando a faixa etária de crianças elegíveis para vacinação contra COVID-19, 20 (52,6%) casos em investigação e um (50,0%) provável tinha se vacinado entre os que apresentavam essa informação (Tabela 5). Destaca-se que os casos suspeitos não são público-alvo da vacinação, por terem 4 meses e 2 anos.

Tabela 5. Casos em investigação e prováveis de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes elegíveis segundo histórico de vacinação contra covid-19, até 09/06/2022, Brasil. (n=40)

Vacina COVID-19	Em investigação (n=38) n(%)	Prováveis (n=2) n(%)
Sim	20 (52,6)	1 (50,0)
Não	13 (34,2)	0 (-)
Não Informado	5 (13,2)	1 (50,0)

Fonte: Sala de Situação, até 09/06/2022, às 12h.

2. CASOS SUSPEITOS

O primeiro caso suspeito foi registrado em 06 de junho de 2022, após avaliação dos resultados laboratoriais disponibilizados e das definições de caso preconizadas. O caso iniciou os sintomas em 22/05/2022, é do sexo masculino e tem quatro meses de idade. Os sinais e sintomas registrados foram sonolência, febre, icterícia e palidez.

Teve o primeiro atendimento em saúde em 24/05/2022, tendo sido internado e encaminhado para unidade de terapia intensiva (UTI), onde encontra-se até o momento. Os resultados laboratoriais foram negativos para as Hepatites virais A, B e C, assim como para arboviroses. A assistência e a vigilância em saúde seguem realizando o monitoramento do caso, inclusive da atualização dos resultados laboratoriais.

O **segundo caso suspeito** é uma criança de 2 anos, registrada em 09/06/2022 pelo estado de São Paulo. Após a aplicação dos critérios de definição de caso e análise dos dados clínicos, verificou-se que o primeiro atendimento em saúde foi em 12/05/2022 e os sinais e sintomas registrados foram febre, icterícia, vômito e colúria, de início em 03/05/2022. Os resultados laboratoriais foram negativos para as Hepatites virais A, B e C, assim como para arboviroses. O caso segue sendo monitorado pela assistência e pela vigilância em saúde, inclusive quanto aos resultados laboratoriais de Hepatite E.

3. CASOS PROVÁVEIS

Até o momento, **dois casos** foram classificados como **prováveis**. Em 27 de maio de 2022, a Sala de Situação fez o **primeiro registro**. Trata-se de paciente do sexo feminino, de 16 anos, que apresentou febre, icterícia, mal-estar e náuseas de início em 03/05/2022. Foi hospitalizada no dia 10/05/2022, com três dias de internação. Dentre os exames laboratoriais realizados, o resultado foi não detectável para SARS-CoV-2 (RTq-PCR), adenovírus em amostra de soro e Epstein-Barr. Ainda são aguardados resultados para enterovírus e citomegalovírus.

Até a última atualização, a paciente seguia em recuperação domiciliar, no estado do Mato Grosso do Sul, sem registro de transplante ou de nova internação. Cabe informar que são necessárias mais informações para esclarecimento da etiologia.

No dia **08 de junho de 2022**, o **segundo caso** foi classificado como **provável**. Trata-se de um paciente do sexo masculino, de 16 anos de idade, residente do estado do Rio de Janeiro. Teve quadro clínico inicial de febre, icterícia, dor abdominal, vômito e prostração. Até a última atualização, o paciente segue internado. Demais informações estão sendo levantadas com a vigilância local. Não há informações sobre a realização de exames laboratoriais para Epstein-Barr, Adenovírus, SARS-CoV-2, enterovírus e citomegalovírus. É aguardado resultado para norovírus.

Destaca-se que para ambos os casos os resultados para Hepatites virais A, B, C, D e E foram negativos, assim como para arboviroses (dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela), não tendo sido informada causa de origem não infecciosa que justificasse o quadro.

3. CASOS EM INVESTIGAÇÃO

Entre os **60 casos em investigação** as frequências dos dois sexos são similares. A mediana de idade observada foi de sete anos, variando entre quatro meses e 16 anos e a maior parte (n=25; 41,7%) concentra-se até os cinco anos (Tabela 6).

Tabela 6. Casos em investigação de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes segundo variáveis sociodemográficas, até 09/06/2022, Brasil. (n=60)

Variáveis sociodemográficas	n (%)
Sexo	
Feminino	31 (51,7)
Masculino	29 (48,3)
Faixa etária (anos)	
<1	3 (5,0)
1 - 3	16 (26,7)
4 - 5	6 (10,0)
6 - 7	6 (10,0)
8 - 9	10 (16,7)
10 - 11	7 (11,7)
12 - 13	7 (11,7)
14 - 17	5 (8,2)

41,7

Fonte: Sala de Situação, até 09/06/2022, às 12h

Os principais sinais e sintomas informados entre os casos que estão em investigação foram icterícia (n=42), dor abdominal (n=32), vômito (n=31), e febre (n=29) (Tabela 7).

Tabela 7. Casos em investigação de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes segundo sinais e sintomas, até 09/06/2022, Brasil. (n=60)

Sinais e sintomas	Em investigação
Icterícia	42
Dor abdominal	32
Vômito	31
Febre	29
Colúria (urina escura)	22
Acolia fecal (fezes brancas)	15
Diarreia	09

Fonte: Sala de Situação, até 09/06/2022, às 12h.

Quando analisados os resultados dos exames de níveis transaminases (AST e ALT) entre os casos em investigação, verificou-se maior frequência nas faixas de 500 a 1.499 UI/L com 44,8% (n=22) e 56,3% (n=27), respectivamente (Tabela 8).

Tabela 8. Valores de 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, até 09/06/2022, Brasil.

Valor (U/L)	AST n(%) (n=49)	ALT n(%) (n=48)
500 - 999	11 (22,4)	15 (31,3)
1.000 - 1.499	11 (22,4)	12 (25,0)
1.500 - 1.999	6 (12,2)	7 (14,6)
2.000 - 2.499	5 (10,2)	5 (10,4)
2.500 - 2.999	2 (4,1)	-
3.000 - 3.499	3 (6,2)	2 (4,1)
3.500 - 3.999	3 (6,2)	1 (2,1)
>=4.000	8 (16,3)	6 (12,5)
Mediana (mín-máx)	1.246 (44-20.379)	855 (20-7.297)

Fonte: Sala de Situação, até 09/06/2022, às 12h.

Para os exames priorizados para classificação dos casos, cabe informar que **ainda estão sendo aguardados resultados** para as Hepatites virais 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 11 exames realizados para Adenovírus em fezes e quatro dos 18 realizados em amostras de soro. Entre esses, três tiveram resultados positivos em ambos os exames. Quanto aos exames realizados para SARS-CoV-2, os resultados foram IgG positivos em cinco de nove realizados; quatro de 37 realizados pela metodologia RTq-PCR e dois IgM positivos de 13 (Tabela 9).

Tabela 9. Resultados de exames complementares para doenças infecciosas em casos em investigação de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes, até 09/06/2022, Brasil. (n=60)

Exames realizados	Resultado	
	Positivo	Negativo
Adenovírus (fezes)	6/11	5/11
Adenovírus (soro)	4/18	14/18
SARS-CoV-2 IgM	2/13	9/13
SARS-CoV-2 IgG	5/9	4/9
SARS-CoV-2 RTq-PCR	4/37	33/37
Citomegalovírus	1/7	6/7
Epstein-Barr	5/20	15/20
Influenza A	-	21/21
Influenza B	-	20/20
Herpes 1 e 2	1/5	4/5
Enterovírus	1/11	10/11
Norovírus	1/10	9/10
HIV	-	9/9
Vírus sincicial respiratório	3/20	17/20
VDRL	-	8/8

Fonte: Sala de Situação, até 09/06/2022, às 12h.

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

4. CASOS DESCARTADOS

No que diz respeito aos **44 casos descartados**, ter idade superior a 17 anos ou data de início de sintomas anterior ao estabelecido nas definições de caso (n=18) e resultados laboratoriais positivos para arboviroses (n=16) foram as principais causas de descarte. Dentre esses resultados, nove foram descartados devido ao diagnóstico de dengue, sendo que três deles tinham co-deteção com Zika vírus, e sete foram positivos para Chikungunya (Figura 4). Cabe destacar que alguns casos notificados foram descartados por mais de um critério.

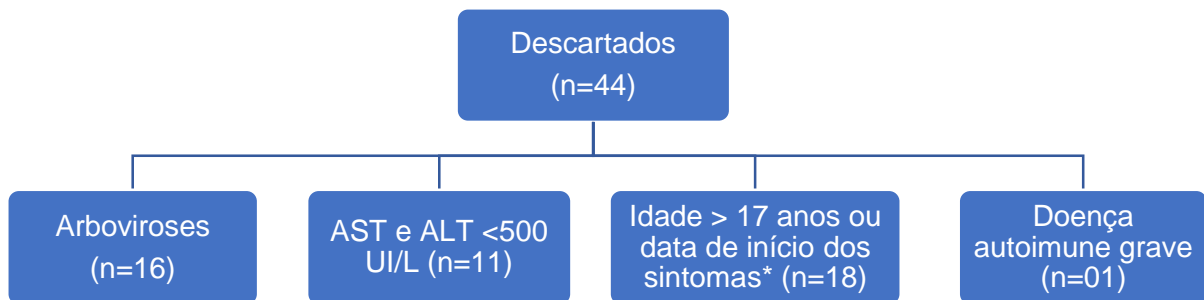


Figura 4. Fluxograma de classificação de casos notificados de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer, Brasil, 2022. (n=44) **Fonte:** Sala de Situação, até 09/06/2022, às 12h.

*Data de início dos sintomas diferente do estabelecidos nas definições de caso.

AÇÕES REALIZADAS

- Classificação dos casos conforme atualizações de resultados laboratoriais;
- Resposta às demandas do e-mail;
- Reuniões com SP para integração dos dados, com RJ para atualização e discussão dos casos notificados e com CE para esclarecimento de dúvidas sobre a notificação
- Análises epidemiológicas dos casos;
- Participação em reunião com o Conselho Nacional de Saúde;
- Atualização sobre a publicação de dados internacionais;
- Detecção internacional e nacional de rumores; e
- Compartilhamento de lista contendo informações pendentes sobre os casos para as Redes CIEVS e RENAVEH, 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. É importante ressaltar que o tratamento médico dos casos independe da identificação da etiologia e deve ser priorizado.

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.**

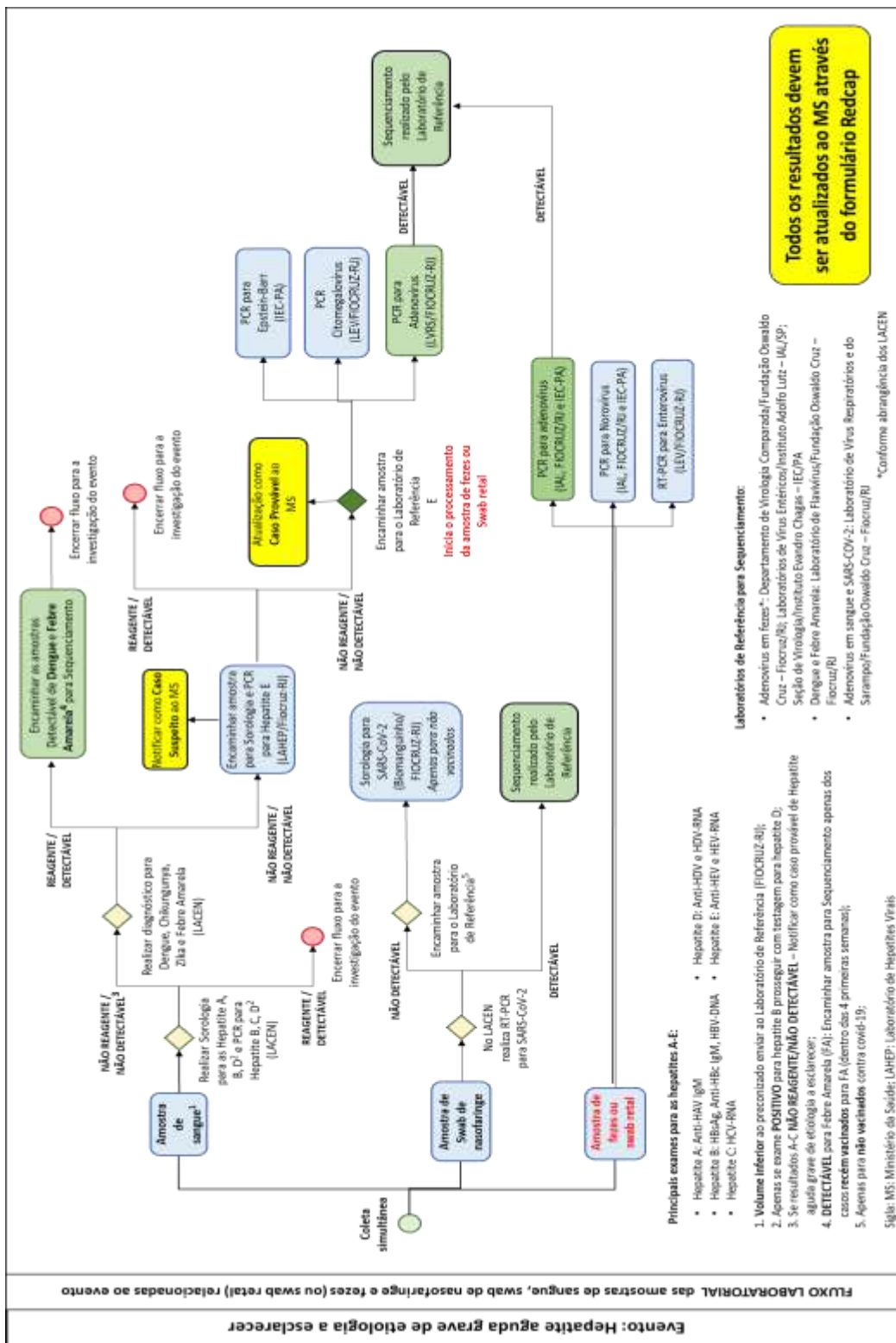
A Rede CIEVS segue monitorando, 24 horas, 07 dias por semana, eventuais novas ocorrências. Também está apoiando na investigação dos casos de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer notificados até o momento.

REFERÊNCIAS

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://bvsms.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)
10. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 04, de 28 de setembro de 2018. Disponível em: Ministério da Saúde (saude.gov.br)
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 2°C a 8°C por até 72 horas. Após esse prazo congelar a -20°C.	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 2° a 8°C por até 72 horas. Após esse prazo congelar a -20°C.	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 2° a 8°C por até 72 horas. Após esse prazo congelar a -20°C.	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 2° a 8°C por até 72 horas. Após esse prazo congelar a -20°C.	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; Email: 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 2° a 8°C por até 72 horas. Após esse prazo congelar a -20°C.	Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo reciclável ou gelo seco.	Fiocruz/RJ 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.	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 Pereira, sala A 217 Tel.: (21) 2562-1804/1828/1734 E-mail: enterolb@ioc.fiocruz.br ; edson@ioc.fiocruz.br ; fburlandy@ioc.fiocruz.br
Citomegalovírus	PCR	Soro	Soro= 2 ml em frasco plástico			
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

Tipo de diagnóstico	Metodologia	Tipo de material	Procedimento de coleta	Armazenamento e conservação	Acondicionamento e transporte	Fluxo Laboratorial
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.	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 swab 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.	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: tuliofmf@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
Norovírus	RT-PCR	Fezes ou swab 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.	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: tuliofmf@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
Dengue, Chikungunya e Zika vírus	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 partir do início dos sintomas. Alíquotas 2-3 ml do soro/plasma para realizar testes moleculares.	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 seco ou, se possível, transportar em nitrogênio líquido.	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
	Sorologias	Soro, líquido	Coletar cerca de 5 ml (criança) e 10 ml	Utilizar tubo plástico estéril, com tampa	Acondicionar em caixa de transporte	

Tipo de diagnóstico	Metodologia	Tipo de material	Procedimento de coleta	Armazenamento e conservação	Acondicionamento e transporte	Fluxo Laboratorial
		cefalorraquidiano (LCR).	(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 soro para realizar testes sorológicos. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 ml (criança) e 3 ml (adulto) de líquido cefalorraquidiano (LCR).	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.	de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.	
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 24h, 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.	RT-PCR = Lacen Sorologia – Caso não seja realizada no Lacen, enviar à Fiocruz/RJ 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
	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.	SARS-CoV-2 – Lacen 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
	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. Dra. Maria Luiza Moreira. Tel.: 21-99625-5375