

GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE PÚBLICA
DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

NOTA TÉCNICA CONJUNTA Nº 1 – CIEVS–DCDT–LACEN/DVS/SESPA

ASSUNTO: HEPATITE AGUDA GRAVE DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA EM CRIANÇAS

INTRODUÇÃO

Em 05 de abril de 2022, o Ponto Focal Nacional do Regulamento Sanitário Internacional do Reino Unido notificou a Organização Mundial da Saúde - OMS sobre 10 casos de hepatite **aguda grave 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.

No Brasil atualmente existem 28 casos em investigação em 07 estados: São Paulo (08), Rio de Janeiro (07), Paraná (03), Minas Gerais (04), Pernambuco (02) e Espírito Santo (02) e Santa Catarina (02). Destes, 13 são considerados casos prováveis, 10 estão aguardando classificação e 05 foram descartados.

A síndrome clínica entre os casos identificados é hepatite aguda (inflamação hepática) com enzimas hepáticas marcadamente elevadas. Muitos casos relataram sintomas gastrointestinais, incluindo dor abdominal, diarreia e vômitos antes da apresentação com hepatite aguda grave, e aumento dos níveis de enzimas hepáticas (aspartate transaminase (AST) ou alanina aminotransaminase (ALT) acima de 500 UI/L) e icterícia. A maioria dos casos não teve febre. Os vírus comuns que causam hepatites virais agudas (vírus da hepatite A, B, C, D e E) não foram detectados em nenhum desses casos. Viagens internacionais ou vínculo com outros países não são considerados como fatores de risco.

O adenovírus foi detectado em pelo menos 74 casos, e do número de casos com informações sobre testes moleculares, 18 foram identificados como F tipo 41. O SARS-CoV-2 foi identificado em 20 casos dos que foram testados. Além disso, 19 casos foram detectados com uma coinfeção por Sars-coV-2 e adenovírus. A origem dos casos ainda é desconhecida, sendo que “o adenovírus é uma hipótese possível”.

Embora o adenovírus seja uma hipótese, até o momento, ele não explica totalmente a gravidade do quadro clínico. A infecção por adenovírus tipo 41 não foi previamente associada à hepatite grave em crianças saudáveis. Os adenovírus são patógenos comuns que geralmente causam infecções autolimitadas.

Dessa forma, a Diretoria de Vigilância em Saúde da SESPA, por meio do Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS/PA) orienta que todos os

serviços públicos e privados de saúde, estejam EM ALERTA para a identificação de pacientes que se enquadrem nas definições de caso utilizadas no momento e realizem a notificação imediata para que a investigação possa ser realizada de forma oportuna.

DEFINIÇÕES DE CASO:

Caso Provável:

- a) Crianças/ adolescentes, menores de 17 anos, com quadro de hepatite aguda* (não hepA-E) caracterizada pelo aumento de transaminase sérica, aspartato aminotransferase (AST) e/ou alanina aminotransferase (ALT) >500 UI/L 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:

- c) Indivíduo com hepatite aguda* (não hep A-E) de qualquer idade que seja um contato próximo de um outro caso provável desde 20 de abril de 2022.

Obs.1 - Se os resultados da sorologia da hepatite A-E não estiverem disponíveis, mas outros critérios sejam atendidos, estes devem ser informados e investigados;

Obs.2 - Deverá ser realizada a notificação quando disponíveis os resultados negativos de hepatites A, B e C, mesmo que o resultado para Hepatite E ainda não esteja disponível;

Obs.3 - Análise para Hepatite D é realizada mediante resultado positivo para Hepatite B, dessa forma não se aplica para esta investigação;

Obs.4 - Casos com outras explicações para sua manifestação clínica serão descartados.

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

****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.

ATENÇÃO: Todos os casos que atendam aos critérios de definição acima descritos deverão ser notificados de **forma imediata**, conforme disposto na Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017 (Notificação de situações inusitadas, inesperadas ou com alteração importante do perfil epidemiológico).

NOTIFICAÇÃO

- A notificação deve ser realizada com a utilização dos formulários de notificação disponíveis, de acordo com o agravo a ser investigado, conforme orientações abaixo:

- ✓ Ficha de notificação de **Hepatites Virais** com preenchimento do campo 33 com numeral “1” Suspeita de: “**Hepatite A**”. No campo “Observações” (verso da ficha) deverá ser utilizado a descrição: “SUSPEITA DE HEPATITE AGUDA DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA EM CRIANÇAS”; Resultados laboratoriais inespecíficos, especialmente transaminase sérica (AST ou ALT). Anexar a Ficha do BPA-I para sorologia anti-HCV. A ficha de notificação está disponível no link: http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Hepatites_Virais/Ficha_Hepatites_Virais.pdf,
- ✓ Ficha de **Síndrome Gripal** para acompanhar as amostras destinadas a pesquisa de vírus respiratório, incluindo SARS-COV2 e Adenovírus. No campo “Observações” deverá ser utilizado a descrição: “SUSPEITA DE HEPATITE AGUDA DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA EM CRIANÇAS”. A ficha de síndrome gripal está disponível no link: http://189.28.128.100/sivep-gripe/FICHA_DE_REGISTRO_INDIVIDUAL_SG_05.03.2021.pdf
- ✓ Ficha de NOTIFICAÇÃO/CONCLUSÃO do SINAN, para acompanhar as demais amostras destinadas a investigação. No campo “Doença/Agravo” deverá ser usada a descrição “SUSPEITA DE HEPATITE AGUDA DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA EM CRIANÇAS” e no campo “Observações adicionais” deverá ser usada para descrever a relação de amostras que serão encaminhadas. A ficha de Notificação/Conclusão está disponível no link: http://www.portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/NINDIV/Ficha_conclusao_v5.pdf
- ✓ Ressalta-se que será utilizada a ficha de Notificação/Conclusão do SINAN para os agravos que possuem fichas de notificação própria **SOMENTE** na investigação de Hepatite Aguda Grave de Etiologia Desconhecida em Crianças.
- ✓ As fichas devem ser encaminhadas imediatamente ao CIEVS PARÁ através do e-mail: cievs@sespa.pa.gov.br ou cievs.sespa@gmail.com, bem como para a vigilância epidemiológica do município de notificação e devem acompanhar as amostras ao LACEN/PA.
- ✓ O prontuário e resultados de exames laboratoriais, sempre que possível, devem estar disponíveis para a equipe de investigação epidemiológica.

COLETA E ENVIO DE AMOSTRAS AO LACEN PA

Para todos os casos suspeitos (crianças entre 0 meses a menores de 17 anos de idade, com ALT ou AST acima de 500 UI/L), é obrigatório a coleta das amostras de sangue, swab nasofaríngeo e fezes para pesquisa dos seguintes agentes etiológicos: Hepatites virais, arboviroses, enterovírus, CMV, EBV, SARS CoV- 2, Adenovírus, Norovírus e Enterovírus.

As orientações para coleta, armazenamento, conservação e transporte das amostras estão disponibilizadas no Anexo I;

OUTRAS ORIENTAÇÕES

- As amostras deverão ser cadastradas no sistema GAL, conforme orientações do LACEN/PA;

- Recomenda-se também a realização de outros exames como Hemograma, Creatina, Bilirrubina Total e Frações, Fosfatase Alcalina, Gama Glutamil Transferase (CGT) e Albumina Sérica (estes e demais exames laboratoriais estão pactuados na Resolução 74/CIB/SUS-PA);

- Importante ressaltar que todos os casos suspeitos de Hepatites Virais devem ser notificados às Secretarias Municipais de Saúde e investigados. No Guia de Vigilância Epidemiológica estão as definições de caso para Hepatites Virais A-E;

- A investigação para hepatite aguda grave de etiologia desconhecida em crianças será interrompida se o resultado for reagente para Hepatites Virais (A-E) ou reagente para painel de arboviroses (Dengue, Chikungunya, Zika e Febre Amarela). Neste caso, deverá seguir o fluxo já estabelecido pelas secretarias municipais de saúde para vigilância do agravo (investigação e notificação no Sinan);

- Caso os exames sejam realizados na Rede Privada de Saúde e atenda ao critério de definição de caso, solicitamos que os resultados sejam disponibilizados e as amostras encaminhadas ao LACEN para exames complementares;

- Os casos tratados nesta nota se referem aos que foram investigados e não se enquadram na classificação de Hepatites Virais tipo A-E;

- Solicitamos ampla divulgação desta nota.

CONTATOS:

- Em caso de dúvidas sobre coleta e envio de amostras (laboratoriais), é disponibilizado para orientações o contato do Plantão LACEN-PA: (91) 98571-3358;
- Para orientações gerais sobre notificação e investigação, é disponibilizado o contato do Plantão CIEVS Pará: (91) 7400-9160.

Belém, 10 de maio de 2022.

Elaboração:

- Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS-PA)
- Departamento de Controle de Doenças Transmissíveis - Coordenação de Hepatites Virais (DCDT – CEHV)
- Laboratório Central do Pará (LACEN -PA)

REFERÊNCIAS:

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. “Acute hepatitis of unknown aetiology – the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland”. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland>. Acessado em 26/04/2022.
2. COMUNICAÇÃO DE RISCO 05 - Casos de hepatite aguda grave de etiologia desconhecida em crianças.pdf. Centro de Informações Estratégicas de vigilância em Saúde, MS.
3. **Nota de Alerta nº 07/2022 - CIEVS/DIVE/LACEN/SUV/SES/SC.**
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – covid-19.** 2022.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Instituto Evandro Chagas. **Manual de orientações para coleta de amostras biológicas para diagnóstico laboratorial no Instituto Evandro Chagas.** 2019.
6. PARÁ. Secretaria de Estado de Saúde Pública. Laboratório Central do Estado do Pará. **Manual de coleta LACEN/PA orientação para coleta, condicionamento, transporte de amostras para análise laboratorial,** 4 Ed. 2021.

ANEXO 1

HEPATITES VIRAIS: HEPATITE A, B, C e E Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBcIgM, Anti-HCV SOROLOGIA – Imunoensaio de Micropartículas por Quimioluminescência – CMIA	
Preparo do Paciente	Paciente em jejum mínimo de 4h
Amostra / recipiente	5 ml de soro em tubo com gel separador e sem anticoagulante.
Conservação e Transporte	- Conservar em temperatura entre 2°C a 8°C até 48 horas - Transportar em estantes dentro de caixa térmica, com gelo reciclável.
Documentação Obrigatória	- Ficha de Investigação HEPATITES VIRAIS SINAN (preenchimento do campo 33 com numeral 1 HEPATITE A) - Formulário BPA-I específico: LAUDO MÉDICO PARA EMISSÃO DO BPA-I Pesquisa de anticorpos contra o Vírus da Hepatite C (Anti-HCV) - Cópia dos exames de Alanina Aminotransferase (ALT/TGP) e Aspartato Aminotransferase (AST/TGO) - Cadastro no GAL
Critério de rejeição	- Amostras com Lipemia ou com hemólise - Amostras não centrifugadas - Amostras mal acondicionadas e/ou mal conservadas.
Observações	O LACEN-PA irá incluir os exames de Hepatites B e C como exame complementar no Sistema GAL. - Hepatite E: Amostra será encaminhada para o Laboratório de Referência Nacional, caso as demais sejam negativas.

PAINEL DE ARBOVIROSES (DENGUE, CHIKUNGUNYA, ZIKA E FEBRE AMARELA) RT- qPCR	
Preparo do Paciente	Não se aplica
Amostra / recipiente	5 ml de soro em tubo plástico estéril sem anticoagulante ou aditivos entre o 1º e o 5º dia do início dos sintomas.
Conservação e Transporte	- Manter sob refrigeração entre 2°C e 8°C até 48 horas - Transportar sob refrigeração em caixa térmica com gelo reciclável
Documentação Obrigatória	- Ficha de Investigação SINAN (Notificação/Conclusão) - Cadastro no GAL (Cadastrar como Dengue).
Critério de Rejeição	Amostras mal acondicionadas e/ou mal conservadas.
Informações Importantes	- Data dos primeiros sintomas - Data da coleta - Dados Clínicos e Epidemiológicos dos pacientes.
Observações	O LACEN-PA irá incluir os exames Chikungunya, Zika e Febre Amarela como exame complementar no Sistema GAL.

CITOMEGALOVIRUS RT-qPCR	
Preparo do Paciente	Não se aplica
Amostra / recipiente	2 ml de soro em tubo plástico estéril sem anticoagulante ou aditivos
Conservação e Transporte	- Manter sob refrigeração entre 2°C e 8°C até 48 horas - Transportar sob refrigeração em caixa térmica com gelo reciclável

Documentação Obrigatória	- Ficha de Investigação SINAN (Notificação/Conclusão) - Cadastro no GAL
Critério de Rejeição	- Amostras com hemólise (soro) - Amostras não centrifugadas (soro) - Amostras mal acondicionadas e/ou mal conservadas.
Informações Importantes	- Data dos primeiros sintomas - Data da coleta - Dados Clínicos e Epidemiológicos dos pacientes.
Observações	Amostra será encaminhada para o Laboratório de Referência Nacional

EPSTEIN BARR PCR	
Preparo do Paciente	Não se aplica
Amostra / recipiente	2 ml de soro em tubo plástico estéril sem anticoagulante ou aditivos
Conservação e Transporte	- Manter sob refrigeração entre 2°C e 8°C até 48 horas - Transportar sob refrigeração em caixa térmica com gelo reciclável
Documentação Obrigatória	- Ficha de Investigação SINAN (Notificação/Conclusão) - Cadastro no GAL
Critério de Rejeição	- Amostras com hemólise (soro) - Amostras não centrifugadas (soro) - Amostras mal acondicionadas e/ou mal conservadas.
Informações Importantes	- Data dos primeiros sintomas - Data da coleta - Dados Clínicos e Epidemiológicos dos pacientes.
Observações	Amostra será encaminhada para o Laboratório de Referência Nacional

COVID-19 Sorologia- IgG e IgM	
Preparo do Paciente	Não se aplica
Amostra / recipiente	2 ml de soro em tubo plástico estéril sem anticoagulante ou aditivos - Coletar em qualquer fase clínica da síndrome.
Conservação e Transporte	- Manter sob refrigeração entre 2°C a 8° C. - Transportar em caixa térmica em temperatura de 2°C a 8° C para ser processado no LACEN em até 72h após coleta.
Documentação Obrigatória	Cadastro no GAL
Critério de Rejeição	- Temperatura fora do recomendado - Coleta fora do período oportuno
Informações Importantes	- Data dos primeiros sintomas - Data da coleta - Dados Clínicos e Epidemiológicos dos pacientes
Observações	Sorologia SARS CoV- 2 será realizada somente em pessoas menores de 05 anos, não vacinados, que não tenham realizado coleta de Swab nasal para PCR.

COVID-19 RT- qPCR	
Preparo do Paciente	Não se aplica

Amostra / recipiente	Solicitar o meio de transporte viral ao LACEN com antecedência; - Aspirado de Secreção de Nasofaringe (ANF) - Swab combinado (nasofaringe e orofaringe) - Swab (nasofaringe) - Lavado broncoalveolar - Coletar em até o 14º dia do início dos sintomas (fase aguda da doença). Em situação de óbito: - ANF imediatamente após óbito. - Fragmentos de $\pm 1\text{cm}^3$ do tecido da região central dos brônquios (hilar); traqueia (proximal e distal); tecido do parênquima pulmonar (direito e esquerdo); tonsilas e mucosa nasal.
Conservação e Transporte	Solicitar, o meio de transporte viral ao LACEN com antecedência; - Conservar o meio de transporte viral em temperatura de 2°C a 8°C. - O material coletado deve ser mantido em meio de transporte viral (<i>Hanks</i>) - Os swabs de um mesmo paciente devem ser colocados em um único meio de transporte viral (único tubo). - Transportar em caixa térmica em temperatura de 4°C a 8°C em até 72h após coleta. Em situação de óbito: - ANF imediatamente após óbito, transferir para meio de transporte viral e transportar em caixa térmica em temperatura de 4°C a 8°C em até 72h após coleta. - Fragmentos de $\pm 1\text{cm}^3$ do tecido da região central dos brônquios (hilar); traqueia (proximal e distal); tecido do parênquima pulmonar (direito e esquerdo); tonsilas e mucosa nasal. Para o diagnóstico viral, as amostras frescas coletadas de fragmentos, devem ser acondicionadas individualmente, em recipientes estéreis e imersas em meio de transporte viral ou solução salina tamponada (PBS pH 7.2), suplementadas com antibióticos. Imediatamente após a coleta, os espécimes identificados com sua origem tecidual devem ser congelados e transportados em gelo seco.
Documentação Obrigatória	- FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL (SIVEP-GRIPE) - CASOS DE SÍNDROME GRIPAL QUE REALIZARAM COLETA DE AMOSTRA - Cadastro no GAL
Critério de Rejeição	- Contaminação do meio de transporte viral - Temperatura fora do recomendado - Coleta fora do período oportuno - Coleta após administração do antiviral Oseltamivir (Influenza).

ADENOVÍRUS E OUTROS VÍRUS RESPIRATÓRIOS (PAINEL VIRAL)	
RT- qPCR	
Crítérios para painel Viral	Amostras com resultado para detecção de SARS-CoV-2 NEGATIVO, seguem para a realização de RT-qPCR para o diagnóstico de adenovírus e outros vírus respiratórios (painel viral) nos casos que atendam aos critérios de eleição: criança, óbitos, etc.
Informações Importantes	- Em situações específicas, as vigilâncias municipais que detectem necessidade de aplicação de painel viral (casos suspeitos de HEPATITE AGUDA GRAVE DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA EM CRIANÇAS) devem encaminhar: - Relatório nominal de pacientes com o número da requisição do GAL. - O LACEN-PA irá incluir os exames de vírus respiratórios como exames complementares no sistema GAL.

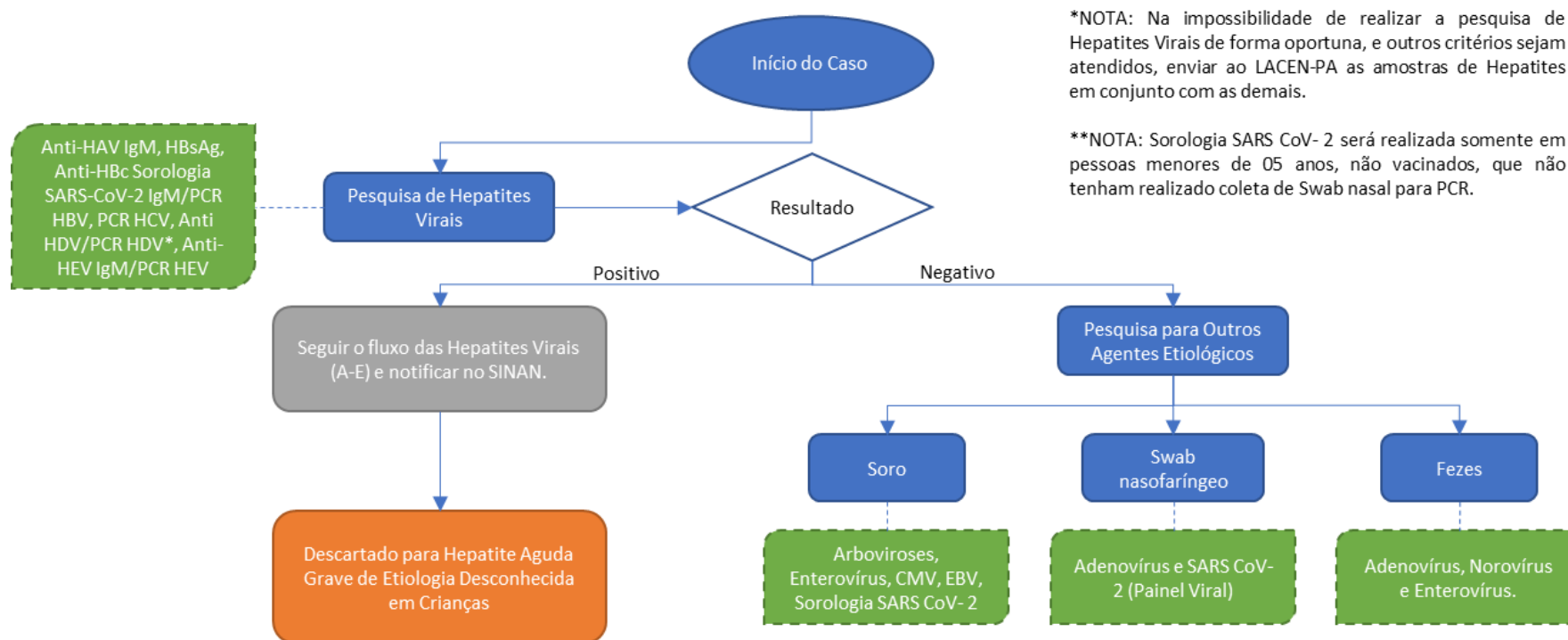
Enterovírus (Adenovirus Entérico) Pesquisa de Enterovírus-PCR	
Preparo do Paciente	Não se aplica
Amostra / recipiente	2g a 4g de fezes sem meio de transporte em frasco coletor estéril, de boca larga e com tampa de rosca. Nos casos de fezes sólidas em fraldas, coletar com espátula e colocar no frasco coletor. Para fezes líquidas utilizar compressa cirúrgica entre a criança e a fralda, após acondicionar a compressa em frasco coletor.
Conservação e Transporte	Até 04 horas: - Conservar em temperatura entre 2°C a 8°C - Transportar em estantes dentro de caixa térmica, com gelo reciclável. Após 04 horas: - Conservar em temperatura -20°C - Transportar acondicionada em estantes dentro de caixa térmica com gelo seco.
Documentação Obrigatória	- Ficha de Notificação/Conclusão SINAN - Cadastro no GAL.
Critério de Rejeição	- Amostra sem identificação ou com identificação ilegível. - Ausência de correlação entre a identificação da ficha e da amostra. - As amostras que não estejam acompanhadas com os dados pessoais, clínicos e epidemiológicos do paciente.
Informações Importantes	Deve conter na ficha de Notificação/Conclusão SINAN, todos os dados de identificação do paciente (nome, idade, data de nascimento, sexo, data da coleta, sinais e sintomas, data de início dos sintomas, dados de vacinação, local de residência) e procedência da amostra.

ANEXO 2

Fluxograma – Coleta das Amostras

Caso Provável:

- 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 diagnosticadas a partir do dia 20 de abril de 2022.
- 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



Travessa Lomas Valentina, nº 2190 - Marco - Belém - PA - CEP: 66.023-677

Fones: (91) 4006-4812 - E-mail: cievs@sespa.pa.gov.br

Identificador de autenticação: CF97F47.BA85.25F.9E34A17A2DD5B26124

Confira a autenticidade deste documento em <https://www.sistemas.pa.gov.br/validacao-protocolo>

Nº do Protocolo: 2022/593299 Anexo/Sequencial: 2