

Comunicação de Risco

Hepatite Aguda Grave de Etiologia Desconhecida

Número 5

31 de maio de 2022

Comunicação de Risco

Hepatite Aguda Grave de Etiologia Desconhecida



► Sumário

1. Definições	3
1.1. Caso Suspeito	3
1.2. Caso Provável	3
1.3. Contato de Caso Provável	3
2. Notificação de Caso Provável	5
3. Investigação de Caso Provável	7
3.1. Investigação Laboratorial	9
4. Orientações para Coleta, Armazenamento, Conservação, Transporte das Amostras Clínicas e Cadastro no GAL	10
4.1. Coleta, Armazenamento, Conservação e Transporte das Amostras Clínicas	10
4.2. Cadastro no Gal	13
4.2.1. Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer - Fezes	13
4.2.2. Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer - Plasma	13
4.2.3. Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer - Sangue	13
4.2.4. Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer - Soro	13
4.2.5. Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer - Swab de Nasofaringe	14
5. Referências Bibliográficas	15
6. Contatos	16

► 1. Definições

Considerando a Comunicação de Risco da Rede CIEVS/Ministério da Saúde, número 5, atualizada em 20/05/2022;

O CIEVS-MS e a Gerência Técnica de Influenza e Doenças Respiratórias através deste, vem alertar serviços de saúde em todo território estadual a identificar, investigar e comunicar de forma imediata potenciais casos que se enquadrem na definição de caso abaixo:

1.1. Caso Suspeito

- a) Crianças/adolescentes, menores de 17 anos, com quadro de hepatite aguda* (não hepatites A-C**, excluindo manifestação clínica esperado de doença metabólica, herdada ou genética, congênita ou por causa obstrutiva E não detectável para arboviroses) caracterizada pelo aumento de transaminase sérica, aspartato transaminase (AST) e/ou alanina transaminase (ALT) > 500 UI/L (AST e/ou ALT) diagnosticadas a partir do dia 20 de abril de 2022.
- b) Crianças/adolescentes menores de 17 anos com quadro de hepatite aguda* (não hepatites A-C**, excluindo manifestação clínica esperado de doença metabólica, herdada ou genética, congênita ou por causa obstrutiva E não detectável para arboviroses) 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.

1.2. Caso Provável

- a) Caso suspeito E não hepatite E.

1.3. Contato de Caso Provável

- a) Indivíduo com hepatite aguda* (não hepatite A-E**, excluindo manifestação clínica esperada de doença metabólica, herdada ou genética, congênita ou por causa obstrutiva E não detectável para arboviroses) de qualquer idade que seja um contato próximo de um outro caso provável desde 20 de abril de 2022.

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

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

****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.

► 2. Notificação de Caso Provável

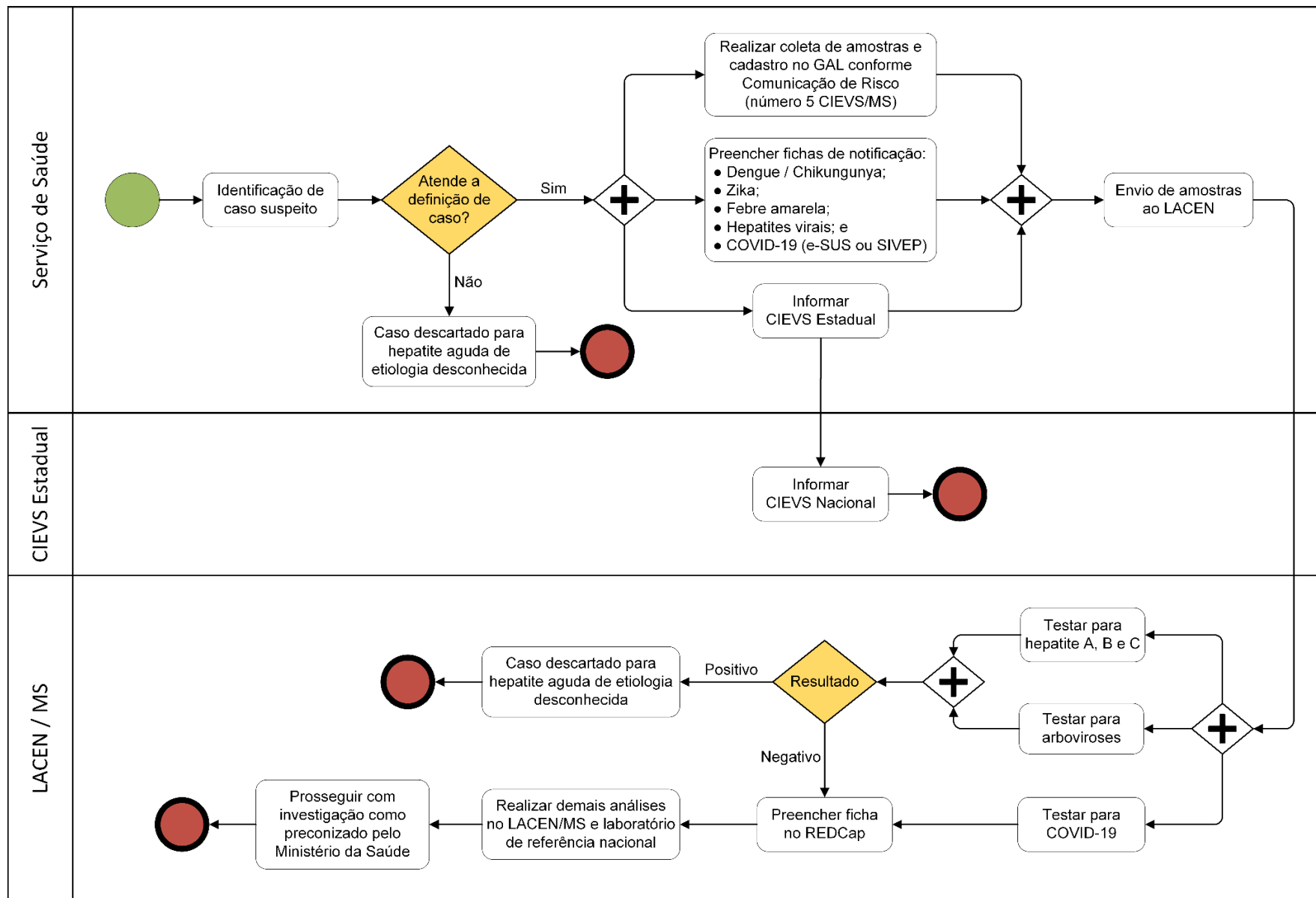
A notificação imediata de caso provável de hepatite aguda de etiologia desconhecida deve seguir a definição de caso, ou seja, idade entre 01 a 16 anos E alterações do TGO e/ou TGP > 500 UI/L E resultados negativos para hepatites A-E.

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

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

- a) Formulário de notificação: <https://redcap.link/9054k821>
- b) Após o preenchimento do formulário, notificar o Plantão CIEVS-MS:
 - E-mail: cievs.ms@hotmail.com;
 - Telefone: (67) 98477-3435.

Figura 1: Fluxo de notificação de caso suspeito de hepatite aguda de etiologia desconhecida.



► 3. Investigação de Caso Provável

A investigação de eventos de saúde pública relacionados a hepatite aguda de etiologia desconhecida, que atendam a definição de caso, conforme item 1, deverá seguir o fluxo:

- a) Coletar as amostras de sangue, swab nasofaríngeo, urina, fezes ou swab retal conforme quadro 1;
- b) As orientações de coleta, armazenamento, conservação e transporte das amostras (quadro 1 e 2);
- c) Para a definição de caso deverão ser coletadas as amostras de sangue, swab nasofaríngeo e fezes ou swab retal, conforme quadro 1;
- d) **As amostras clínicas deverão ser encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN/MS), acompanhados das seguintes fichas de investigação epidemiológica: hepatites virais; Dengue/Chikungunya; Zika vírus; febre amarela e COVID-19 (síndrome gripal ou SRAG hospitalizado);**
- e) As amostras com volume inferior ao preconizado deverão ser enviadas para o laboratório de referência pelo LACEN para que sejam realizadas as pesquisas para todos os agentes etiológicos;
- f) Qualquer agente etiológico identificado deve ser encaminhado para sequenciamento genético pelo LACEN ao Laboratório de Referência.

Quadro 1: Tipo de amostras de sangue, swab nasal e fezes, orientação de coleta e pesquisa de agente etiológico.

Tipo de amostra	Orientações de coleta	Pesquisa de agente etiológico
Sangue	<ul style="list-style-type: none">● 60 ml^(a) de amostra de sangue total (tubo sem anticoagulante) - centrifugar, identificar (nome paciente, data de nascimento, nome da mãe, data e hora da coleta, material, município);● 20 ml^(a) de amostra de sangue total em tubo de hemograma (tubo com anticoagulante) - identificar (nome paciente, data de nascimento, nome da mãe, data e hora da coleta, material, município).	Hepatites virais, arboviroses, enterovírus, CMV, EBV, sorologia SARS-CoV-2 (para menores de 5 anos, não vacinados, com PCR swab nasal negativo).

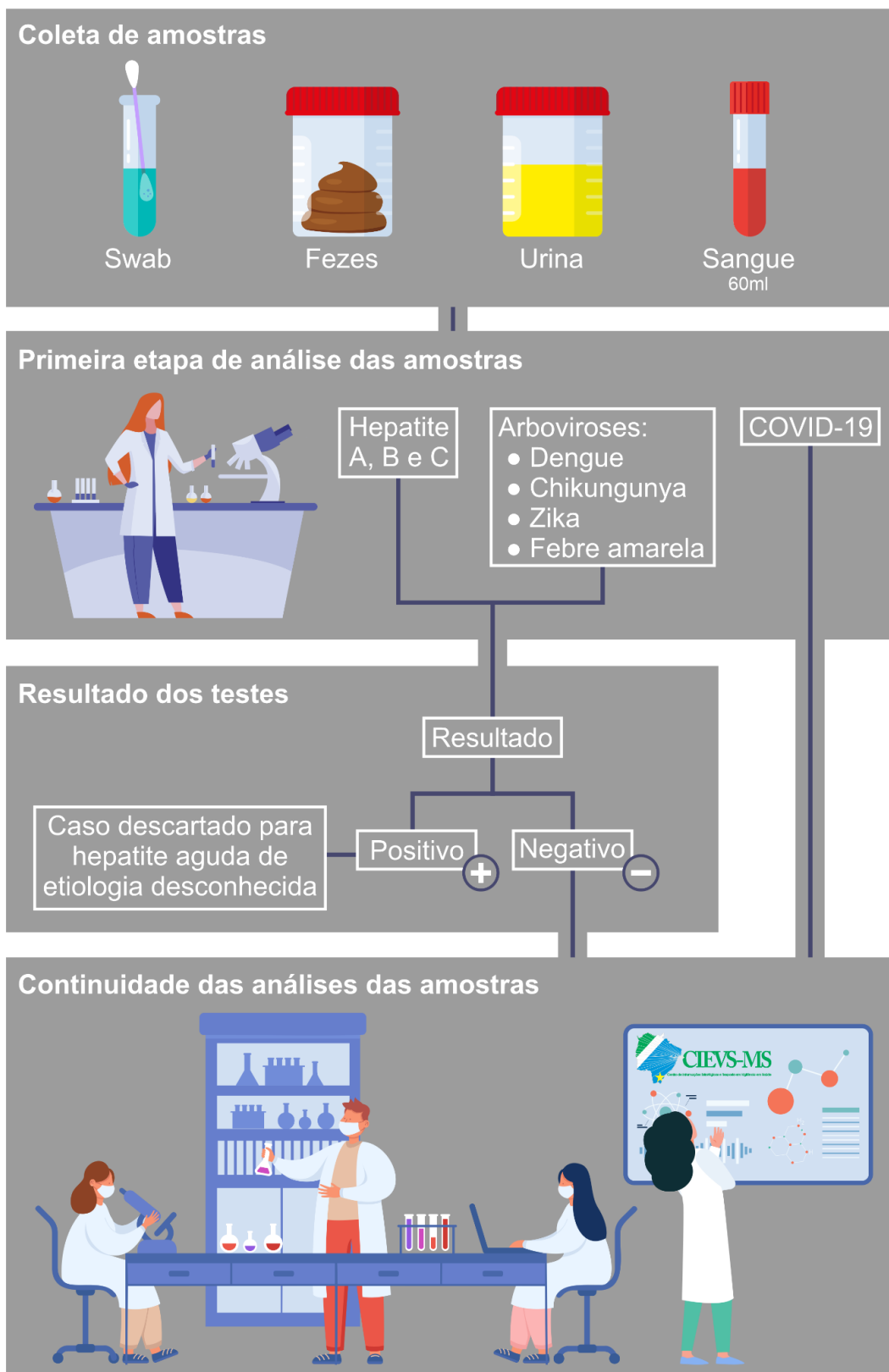
<p>Urina</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Coletar 5 ml de urina até o 15º dia após o início dos sintomas; ● Manter todos os tubos em geladeira comum ou caixa de isopor com gelo reciclável e enviar imediatamente, em até 24 horas após a coleta para o LACEN/MS. 	
<p>Swab nasofaríngeo</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Coleta de swab passado nas duas narinas; ● Manter os tubos com swab em geladeira comum ou caixa de isopor com gelo reciclável e enviar imediatamente, em até 24 horas após a coleta para o LACEN/MS. 	<p>Adenovírus e SARS-CoV-2.</p>
<p>Fezes</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Fezes in natura^(b), sem conservante, colocar em frasco estéril, boca larga, com tampa rosqueada; ● Fazer coleta de uma segunda amostra 24 horas após a primeira; ● Na impossibilidade de se obter as fezes, utilize o swab retal; ● Manter o frasco em geladeira comum ou caixa de isopor com gelo reciclável e enviar imediatamente, em até 24 horas após a coleta para o LACEN/MS. 	<p>Adenovírus, norovírus e enterovírus.</p>

(a) Caso não seja possível obter o volume total recomendado, respeitar o limite máximo de 2,5 a 3 ml por kg de peso em 24 horas, considerando a condição clínica do paciente e as coletas para outros exames feitas no período.

(b) Na coleta de fezes in natura não se deve utilizar fezes de fralda. Fonte: 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>.

3.1. Investigação Laboratorial

Figura 2: Etapas da investigação laboratorial.



► 4. Orientações para Coleta, Armazenamento, Conservação, Transporte das Amostras Clínicas e Cadastro no GAL

4.1. Coleta, Armazenamento, Conservação e Transporte das Amostras Clínicas

As orientações para coleta, armazenamento e conservação de amostras clínicas para a investigação laboratorial de casos prováveis de hepatite aguda de etiologia desconhecida estão descritas no quadro 2.

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

As amostras para investigação da hepatite aguda de etiologia desconhecida deverão ser mantidas refrigeradas entre 2° a 8°C e com envio imediato.

Quadro 2: Orientações para coleta, armazenamento e conservação das amostras clínicas para o diagnóstico de casos prováveis de hepatite aguda de etiologia desconhecida.

Tipo de diagnóstico	Metodologia	Tipo de material	Procedimento de coleta
Hepatites virais A, B e C	Sorologia	Soro (volume = 2 ml)	Coleta em tubo de poliestireno com tampa laranja ou vermelha.
Hepatites virais B, C, D e E	RT-PCR	Soro ou plasma (volume = 2 ml)	Coleta em tubo com ou sem anticoagulante.
Enterovírus	RT-PCR	Fezes in natura, sem conservante	Coletar uma amostra de 4 a 8 g em coletor universal, ~ 1/3 do coletor.
		Soro	Soro = 2 ml em frasco plástico
Citomegalovírus (CMV)	PCR	Soro	Soro = 2 ml em frasco plástico
Epstein-Barr	PCR	Soro	Soro = 2 ml em frasco plástico
Adenovírus	RT-PCR	Sangue	Sangue: 2 ml em frasco plástico
		Fezes in natura, sem conservante ou swab retal	Fezes in natura. Na impossibilidade de se obter as fezes, utilizar swab retal. Duas coletas na fase da doença. A 2ª amostra deve ser coletada 24 horas após a primeira. Frasco estéril, boca larga, com tampa rosqueada.
Norovírus	RT-PCR	Fezes in natura, sem conservante ou swab retal	Fezes in natura. Na impossibilidade de se obter as fezes, utilizar swab retal. Duas coletas na fase da doença. A 2ª amostra deve ser coletada 24 horas após a primeira. Frasco estéril, boca larga, com tampa rosqueada.

Dengue, Chikungunya e Zika vírus	RT-PCR	Sangue, soro ou 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. Aliquotar 2-3 ml do soro/plasma para realizar testes moleculares.
	Sorologias	Soro, líquido cefalorraquidiano (LCR).	Coletar cerca de 5 mL (criança) e 10 mL (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, sendo a 1ª coleta a partir do 6º dia do início dos sintomas e a 2ª coleta após 15 dias da 1ª coleta, exceto para NS-1, onde a amostra deverá ser coletada até o 6º dia após o início dos sintomas. Aliquotar 2-3 ml do soro para realizar testes sorológicos. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 ml (criança) e 3 ml (adulto) de líquido cefalorraquidiano (LCR).
Febre amarela	RT-PCR	Sangue, soro ou plasma	Coletar o sangue sem anticoagulante entre 1 e 10 dias após o início dos sintomas. Separar no mínimo 3 ml de soro para PCR.
		Urina	Coletar 5 ml de urina até o 15º dia após o início dos sintomas.
	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.
SARS-CoV-2 e Adenovírus	Biologia Molecular - RT-qPCR	Secreção de nasofaringe	Proceder à coleta de swab (um em cada narina). Em seguida, inserir o swab em frasco contendo meio de transporte viral, fechar e identificar adequadamente o frasco.
SARS-CoV-2	Sorologia	Soro	Soro = 2 ml em frasco plástico

Observação 1: 2,5 ml a 3 ml de sangue por kg de peso - volume seguro máximo para coleta em crianças. Caso não seja possível a coleta do volume total de sangue recomendado, uma nova amostra para investigação laboratorial pode ser enviada 48h a 72h após a primeira.

Observação 2: Qualquer agente etiológico identificado deverá ser encaminhado para sequenciamento genético.

4.2. Cadastro no Gal

- **Finalidade:** investigação;
- **Descrição:** hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer;
- **Agravo/Doença:** hepatites virais;
- **Nova amostra:** incluir os seguintes materiais, fezes, plasma, sangue, soro e swab de nasofaringe;
- **Nova pesquisa:** relacionar a pesquisa com o material coletado
 - Hepatite aguda de etiologia a esclarecer - Fezes
 - Hepatite aguda de etiologia a esclarecer - Plasma
 - Hepatite aguda de etiologia a esclarecer - Sangue
 - Hepatite aguda de etiologia a esclarecer - Soro
 - Hepatite aguda de etiologia a esclarecer - Swab de nasofaringe

4.2.1. Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer - Fezes

- Adenovírus entéricos, biologia molecular;
- Pesquisa de enterovírus - biologia molecular;
- Norovírus, biologia molecular.

4.2.2. Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer - Plasma

- Pesquisa qualitativa do Epstein-Barr vírus.

4.2.3. Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer - Sangue

- Adenovírus entéricos, biologia molecular.

4.2.4. Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer - Soro

- Hepatite A, anti HAV - IgM;
- Hepatite B, HBsAg;
- Hepatite B, anti HBc total;
- Hepatite C, anti HCV;

- Hepatite B, pesquisa quantitativa do DNA HBV;
- Hepatite C, pesquisa quantitativa do RNA HCV;
- Dengue, detecção de antígeno NS1;
- Dengue, IgM;
- Dengue, biologia molecular;
- Zika, IgM;
- Zika, IgG;
- Zika, biologia molecular;
- Chikungunya, IgM;
- Chikungunya, IgG;
- Chikungunya, biologia molecular;
- Febre amarela, IgM;
- Febre amarela, biologia molecular;
- COVID-19, biologia molecular;
- Pesquisa qualitativa do DNA do Citomegalovírus.

4.2.5. Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer - Swab de Nasofaringe

- COVID-19, biologia molecular.

► 5. Referências Bibliográficas

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde - CIEVS. **Comunicação de risco - Casos prováveis de hepatite aguda de etiologia desconhecida, em investigação, no Brasil.** Número 05, atualizada em 11/05/2022; Brasília, Ministério da Saúde, 2022.

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. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed.pdf

Brasil. **Portaria nº 420**, de 02 de março de 2022.

European Center for Disease Prevention and Control. **Update: Hepatitis of unknown origin in children.** Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-hepatitis-unknown-origin-children>

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. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-20220420-218-erratum.pdf>

Marsh Kimberly, Tayler Rachel, Pollock Louisa, Roy Kirsty, Lakha Fatim, Ho Antonia, Henderson David, Divala Titus, Currie Sandra, Yirrell David, Lockhart Michael, Rossi Maria K., Phin Nick. **Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children**, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. Euro Surveill. 2022. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/docserver/fulltext/eurosurveillance/27/15/eurosurv-27-15-2.pdf>

World Health Organization. **Event Information Site for IHR National Focal Points.** Disponível em: <https://extranet.who.int/ihr/eventinformation/event/2022-e000081>

▶ 6. Contatos

Gerência Técnica de Influenza e Doenças Respiratórias - GTIDR

E-mail: gtinfluenzams@outlook.com

Telefone: (67) 3318-1823

Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde - CIEVS/MS

E-mail: cievsmatogrossodosul@gmail.com

Telefone: (67) 3318-1823

Laboratório Central do Mato Grosso do Sul - LACEN/MS

E-mail: lacenbiomedica@saude.ms.gov.br

Telefone: (67) 3345-1303 / 1302

Plantão CIEVS Estadual

DISQUE-NOTIFICA

0800-647-1650 (expediente)

(67) 3318-1823 (expediente)

(67) 98477-3435 (ligações, SMS, WhatsApp - 24 horas)

E-NOTIFICA

cievs@saude.ms.gov.br (expediente)

cievs.ms@hotmail.com (24 horas)

ENDEREÇO

Avenida do Poeta Manoel de Barros, Bloco VII
CEP: 79.031-902 - Campo Grande / MS

Governador do Estado de Mato Grosso do Sul	Reinaldo Azambuja Silva
Secretário de Estado de Saúde	Flávio da Costa Britto Neto
Secretária de Estado de Saúde Adjunta	Crhistinne Cavalheiro Maymone Gonçalves
Diretoria de Vigilância em Saúde	Larissa Domingues Castilho
Coordenadoria do CIEVS Estadual	Karine Ferreira Barbosa

Elaboração Daniel Henrique Tsuha
Grazielli Rocha Romera
Karine Ferreira Barbosa
Lívia de Mello Maziero
Marina Castilhos Souza Umaki Zardim
Naira Rocha Chaves