



ESTADO DE SANTA CATARINA
Secretaria de Estado da Saúde
Superintendência de Vigilância em Saúde
Diretoria de Vigilância Epidemiológica
Laboratório de Saúde Pública

Nota Técnica nº 56/2022 - DIVE/LACEN/SUV/SES/SC

Assunto: CASOS DE HEPATITE AGUDA DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA.

Em abril de 2022, a Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu um alerta sobre o aumento de casos de hepatite aguda de etiologia a esclarecer em crianças menores de dez anos, previamente saudáveis, que apresentaram elevação nas enzimas hepáticas (AST e/ou ALT) acima de 500 UI/L, com sintomas gastrointestinais predominantes, incluindo dor abdominal, diarreia, icterícia e vômito.

A etiologia da hepatite aguda permanece desconhecida e sob investigação. A maioria dos casos relatados parece não apresentar relação direta. Além disso, extensas investigações epidemiológicas estão em andamento para identificar exposições comuns, fatores de risco ou ligações entre os casos.

A síndrome clínica entre os casos identificados é a hepatite aguda (inflamação do fígado) com enzimas hepáticas acentuadamente 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 - aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) acima de 500 UI/L e icterícia. A maioria dos casos não apresentou febre. Os vírus comuns que causam hepatite viral aguda (vírus da hepatite A, B, C, D e E) não foram detectados em nenhum desses casos. Até o momento, viagens internacionais não foram consideradas como fatores associados.

Embora o adenovírus seja atualmente uma hipótese como causa subjacente, ele não explica totalmente a gravidade do quadro clínico. A infecção com *Adenovírus* tipo 41, o tipo de adenovírus implicado, não foi previamente associada a tal apresentação clínica. Os adenovírus são patógenos comuns que geralmente causam infecções autolimitadas. A transmissão ocorre de pessoa para pessoa e, mais comumente, causa doenças respiratórias, mas dependendo do tipo, também podem causar outras doenças, como gastroenterite (inflamação do estômago ou intestinos), conjuntivite (inflamação da mucosa ocular) e cistite (infecção da bexiga). Existem mais de 50 tipos de adenovírus imunologicamente distintos que podem causar infecções em humanos. O *Adenovírus* tipo 41 geralmente causa diarreia, vômito e febre, muitas vezes acompanhados de sintomas respiratórios.



ESTADO DE SANTA CATARINA
Secretaria de Estado da Saúde
Superintendência de Vigilância em Saúde
Diretoria de Vigilância Epidemiológica
Laboratório de Saúde Pública

Algumas hipóteses estão sendo levantadas, como o aumento da suscetibilidade ao adenovírus entre crianças pequenas após a pandemia de COVID-19, devido à redução da exposição a patógenos, o potencial surgimento de um novo adenovírus e a infecção pregressa ou coinfeção por SARS-CoV-2. As hipóteses relacionadas aos efeitos colaterais das vacinas contra a COVID-19 não são suportadas atualmente, pois a grande maioria das crianças afetadas não recebeu a vacina contra a COVID-19.

De acordo com o Ofício Circular Nº120/2022/SVS/MS, as atividades da Sala de Situação Nacional de hepatites agudas de etiologia a esclarecer foram encerradas e a vigilância do agravo passou para a Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais (CGAHV/DCCI/SVS/MS). Com isto, a responsabilidade em Santa Catarina pela vigilância de casos de hepatites agudas graves de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes passa para a Gerência de IST, HIV/AIDS e Doenças Infecciosas Crônicas (GEDIC).

Neste contexto, a Superintendência de Vigilância em Saúde (SUV), por meio da Gerência de IST, HIV/AIDS e Doenças Infecciosas Crônicas (GEDIC), da Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina (DIVE/SC), **orienta** a todos os serviços de saúde que estejam alerta para os pacientes com as seguintes características: **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, sem causa de origem não infecciosa² que justifique o quadro.**

As instituições que identificarem pacientes com as características descritas acima devem comunicar, **imediatamente**, à Gerência de IST, HIV/AIDS e Doenças Infecciosas Crônicas (GEDIC), através do e-mail: dstaidsehepatitesvirais@saude.sc.gov.br.

Os hospitais que possuem Núcleos Hospitalares de Epidemiologia devem encaminhar cópia do comunicado para a coordenação estadual da RENAVEH/SC, por meio do email: renavehsc@gmail.com

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 Causas de origem não infecciosa, por exemplo, deficiência de alfa1-AT, doença de Wilson, síndrome de Budd-Chiari, distúrbios autoimunes, distúrbios hereditários, doença hepática autoimune gestacional, colestase intra-hepática familiar progressiva, linfocitose hemofagocítica e causa metabólica desconhecida.



ESTADO DE SANTA CATARINA
Secretaria de Estado da Saúde
Superintendência de Vigilância em Saúde
Diretoria de Vigilância Epidemiológica
Laboratório de Saúde Pública

1. Definições de Caso

- **Caso Suspeito:**

Caso que preencha o critério 1 ou o critério 2

CRITÉRIO 1

Todo caso de criança/adolescente menor de 17 anos, apresentando hepatite aguda, com TODAS as evidências abaixo:

- Aumento de transaminase sérica aspartato aminotransferase (AST) e/ou alanina aminotransferase (ALT) ≥ 500 UI/L, **e**
- Resultado laboratorial negativo para dengue, **e**
- Resultado laboratorial negativo para hepatite viral A, **e**
- Resultado laboratorial negativo para hepatite viral B, **e**
- Sem causa de origem não infecciosa que justifique o quadro (genética, congênita e/ou metabólica), a partir do dia 20 de abril de 2022.

CRITÉRIO 2

Todo caso de criança/adolescente menor de 17 anos, apresentando hepatite aguda, que:

- Evoluiu para hepatite fulminante de etiologia desconhecida, **e**
- Apresentou necessidade de transplante de fígado **ou** evolução para óbito a partir do dia 1º de outubro de 2021.

- **Caso Provável:**

Todo caso suspeito com TODAS as evidências abaixo:

- Resultado laboratorial negativo para hepatite viral C, **e**
- Resultado laboratorial negativo para hepatite viral E, **e**
- Resultado laboratorial negativo para Chikungunya, **e**
- Resultado laboratorial negativo para Zika, **e**
- Resultado laboratorial negativo para febre amarela, **e**
- Resultado laboratorial negativo para citomegalovírus, **e**
- Resultado laboratorial negativo para Epstein-Barr.



ESTADO DE SANTA CATARINA
Secretaria de Estado da Saúde
Superintendência de Vigilância em Saúde
Diretoria de Vigilância Epidemiológica
Laboratório de Saúde Pública

• **Caso Descartado:**

Todo caso suspeito que, após investigação, não atendeu os critérios de caso provável.

• **Caso Inconclusivo:**

Todo caso suspeito que, não atendeu os critérios de caso provável ou descartado, após 60 dias do momento da identificação do caso suspeito.

OBSERVAÇÕES:

- Sinais e sintomas de hepatite aguda: náusea, vômito, dor abdominal, letargia, fadiga, mialgia, diarreia, icterícia, febre. 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.

Quadro 1. Metodologias recomendadas para investigação laboratorial de caso suspeito.

| Agentes Infecciosos | Amostra | Metodologia | Marcadores a serem pesquisados |
|----------------------------|---------------------------------|---|--|
| Dengue | Sangue, soro ou plasma | RT-PCR ou sorologia (avaliar tempo oportuno) | Dengue-RNA ou anticorpos do tipo IgM |
| Vírus da hepatite A (HAV) | Soro | Sorologia | Anti-HAV IgM |
| Vírus da hepatite B (HBV) | Soro ou plasma | Sorologia ou RT-PCR | HBsAg ou anti-HBc IgM ou HBV-DNA |
| Sars-CoV-2 | Secreção de nasofaringe ou soro | RTqPCR seguido de sequenciamento genético ou sorologia | Sars-CoV-2 ou anticorpos totais |
| Vírus da hepatite C (HCV) | Soro ou plasma | RT-PCR | HCV-RNA |
| Chikungunya | Sangue, soro ou plasma | RT-PCR ou sorologia (avaliar tempo oportuno). | Chikungunya-RNA ou anticorpos do tipo IgM |
| Zika | Sangue, soro ou plasma | RT-PCR ou sorologia (avaliar tempo | Zika-RNA ou anticorpos do tipo |



ESTADO DE SANTA CATARINA
Secretaria de Estado da Saúde
Superintendência de Vigilância em Saúde
Diretoria de Vigilância Epidemiológica
Laboratório de Saúde Pública

| | | | |
|----------------------------|---------------------------------------|--|--|
| | | oportuno) | IgM |
| Vírus da hepatite E (HEV) | Soro ou plasma | RT-PCR, sorologia | HEV-RNA, anticorpo anti-HEV do tipo IgM e IgG |
| Febre amarela ³ | Sangue, soro ou plasma | RT-PCR ou sorologia. | RNA do vírus da Febre Amarela ou anticorpos do tipo IgM |
| Citomegalovírus (CMV) | Soro | PCR | DNA do CMV |
| Vírus Epstein-Barr (EBV) | Plasma | PCR | DNA do EBV |
| Adenovírus | Sangue ou plasma, fezes ou swab retal | PCR seguido de sequenciamento genético | DNA do Adenovírus |
| Norvírus | Fezes ou swab retal | RT-PCR | RNA do norvírus |
| Enterovírus | Fezes <i>in natura</i> | RT-PCR | RNA do enterovírus |

³ 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.

2. Coleta e Cadastro das Amostras

Para crianças/adolescentes menores de 17 anos, apresentando hepatite aguda, com aumento AST e/ou ALT ≥ 500 UI/L, sem causa de origem não infecciosa que justifique o quadro, coletar as seguintes amostras para investigação laboratorial:

1. Swab Nasofaríngeo em 3 mL de MTV (Meio de Transporte Viral);
2. Sangue coletado com anticoagulante EDTA e gel separador (PLASMA), centrifugado e enviado no tubo original, enviar dois tubos de 7 ou 5 mL;
3. Sangue coletado sem anticoagulante com gel separador (SORO), centrifugado para obtenção de soro e enviado no tubo original, enviar dois tubos de 7 ou 5 mL;
4. Fezes "*in natura*" ou swab anal em 1 mL de Meio de Transporte Viral (MTV).

Cadastrar no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) as pesquisas a serem efetuadas para cada uma das amostras coletadas, conforme definido no Comunicado nº 005/2022 -



ESTADO DE SANTA CATARINA
Secretaria de Estado da Saúde
Superintendência de Vigilância em Saúde
Diretoria de Vigilância Epidemiológica
Laboratório de Saúde Pública

Cadastro de amostras e exames para Hepatites Agudas Graves de Etiologia a Esclarecer (Atualizado em 24/08/2022), emitido pelo Laboratório de Saúde Pública de Santa Catarina (LACEN/SC):

1. Swab Nasofaríngeo: inserir a pesquisa “**(SNF) Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer**” e automaticamente são adicionados os exames: Vírus respiratórios e COVID-19.
2. PLASMA: inserir a pesquisa “**(PLASMA) Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer**” e automaticamente são adicionados os exames Biologia Molecular para Hepatite B – HBV DNA, Hepatite C – HCV RNA e Epstein-Barr PCR.
3. SORO:
 - a) Até cinco dias de sintomas: inserir a pesquisa “**(SORO até) Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer**” e automaticamente são adicionados os exames: HBsAg, Pesquisa de arboviroses (ZDC) PCR, citomegalovírus PCR e hepatite (E) PCR;
 - b) Após cinco dias de sintomas: inserir a pesquisa “**(SORO) Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer**” e automaticamente são adicionados os exames: Anti HBe IgM, Anti HAV IgM, Dengue IgM, Chikungunya IgM, Zika IgM e SARS-CoV-2 IgM/IgG.
4. Fezes: inserir a pesquisa “**(FEZES) Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer**” e automaticamente são adicionados os exames: Adenovírus PCR, Norovírus PCR, Enterovírus PCR.

As amostras devem ser mantidas refrigeradas até o momento do envio. Estas devem ser acondicionadas em sacos plásticos individuais, certificando-se de que as tampas estejam hermeticamente fechadas. Para o transporte utilizar caixa de transporte de amostra biológica sob refrigeração e enviar para o LACEN em 24 a 48 horas.

3. Notificação

A “**FICHA DE NOTIFICAÇÃO – HEPATITE AGUDA GRAVE DE ETIOLOGIA A ESCLARECER**”, disponibilizada anteriormente pelo REDCAP, está em fase de atualização pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI/SVS/MS). Até que esta atualização seja concluída, todos os casos que atenderem à definição de “**Caso Suspeito**”, oriundos de todas as instituições (tanto da rede pública quanto da rede privada de saúde), devem ser informados à Gerência de IST, HIV/AIDS e Doenças



ESTADO DE SANTA CATARINA
Secretaria de Estado da Saúde
Superintendência de Vigilância em Saúde
Diretoria de Vigilância Epidemiológica
Laboratório de Saúde Pública

Infeciosas Crônicas (GEDIC/DIVE/SUV) através do e-mail:
dstaidsehepatitesvirais@saude.sc.gov.br.

Florianópolis, 09 de setembro de 2022.

Gerência de IST, HIV/AIDS e Doenças Infeciosas Crônicas
GEDIC/DIVE/SUV/SES/SC

Diretoria de Vigilância Epidemiológica
DIVE/SUV/SES/SC

Diretoria do Laboratório Central de Saúde Pública
LACEN/SUV/SES/SC

Superintendência de Vigilância em Saúde
SUV/SES/SC



ESTADO DE SANTA CATARINA
Secretaria de Estado da Saúde
Superintendência de Vigilância em Saúde
Diretoria de Vigilância Epidemiológica
Laboratório de Saúde Pública

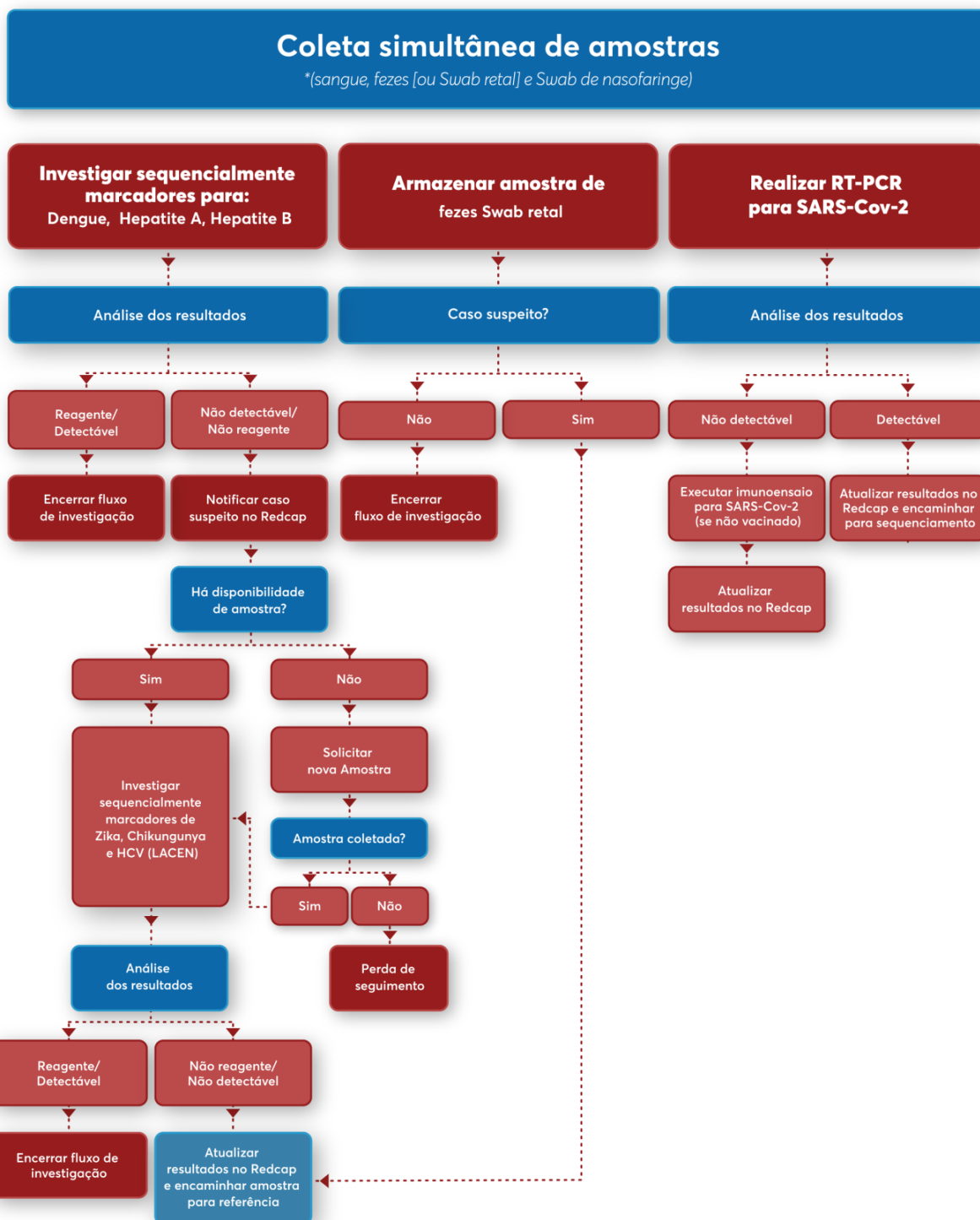
REFERÊNCIAS

1. The Lancet Infectious Diseases. Explaining the unexplained hepatitis in children. The Lancet Infectious Diseases. v. 22, n. 6, p.743, 2022.
2. World Health Organization (27 May 2022). Disease Outbreak News; Acute hepatitis of unknown aetiology in children - Multi-country. Available at:
<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON389>



ANEXO

FLUXOGRAMA DE INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL
HEPATITE AGUDA GRAVE DE ETIOLOGIA A ESCLARECER





Assinaturas do documento



Código para verificação: **OW46O35E**

Este documento foi assinado digitalmente pelos seguintes signatários nas datas indicadas:

- ✓ **JOÃO AUGUSTO BRANCHER FUCK** (CPF: 060.XXX.189-XX) em 09/09/2022 às 16:41:42
Emitido por: "SGP-e", emitido em 28/03/2019 - 14:42:44 e válido até 28/03/2119 - 14:42:44.
(Assinatura do sistema)

- ✓ **EDUARDO MARQUES MACARIO** (CPF: 022.XXX.907-XX) em 09/09/2022 às 17:39:49
Emitido por: "SGP-e", emitido em 02/07/2018 - 14:11:55 e válido até 02/07/2118 - 14:11:55.
(Assinatura do sistema)

- ✓ **MARLEI PICKLER DEBIASI DOS ANJOS** (CPF: 824.XXX.329-XX) em 12/09/2022 às 11:39:10
Emitido por: "SGP-e", emitido em 01/04/2019 - 10:31:29 e válido até 01/04/2119 - 10:31:29.
(Assinatura do sistema)

- ✓ **REGINA CÉLIA SANTOS VALIM** (CPF: 246.XXX.182-XX) em 12/09/2022 às 18:07:54
Emitido por: "SGP-e", emitido em 09/03/2020 - 18:26:50 e válido até 09/03/2120 - 18:26:50.
(Assinatura do sistema)

Para verificar a autenticidade desta cópia, acesse o link <https://portal.sgpe.sea.sc.gov.br/portal-externo/conferencia-documento/U0VTXzcwNTIfMDAxNzU2ODZfMTc3NzMyXzlwMjJFT1c0Nk8zNUU=> ou o site <https://portal.sgpe.sea.sc.gov.br/portal-externo> e informe o processo **SES 00175686/2022** e o código **OW46O35E** ou aponte a câmera para o QR Code presente nesta página para realizar a conferência.