



NOTA INFORMATIVA CONJUNTA CEVS/DAPPS Nº 01/2022

Orientações para as ações de vigilância epidemiológica das Hepatites Virais e investigação de casos prováveis de Hepatites de origem desconhecida

Porto Alegre, 13 de junho de 2022.

Publicada pela primeira vez em 27 de abril de 2022.

Considerando os informes da **Sala de Situação Nacional de Hepatites Agudas Graves de Etiologia a Esclarecer**, sendo o último emitido pela Secretaria de Vigilância em Saúde em [11 de junho de 2022 \(Informe nº 26\)](#), definindo fluxos para notificação e investigação de casos de hepatites agudas graves de origem desconhecida ocorridos em crianças e adolescentes, o Programa Estadual de Hepatites Virais, a Divisão de Vigilância Epidemiológica (DVE), o Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde Rio Grande do Sul (CIEVS/RS) e o Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN), juntamente com Departamento de Atenção Primária e Políticas de Saúde (DAPPS) esclarecem o que segue:

1. Informações gerais:

Até o dia 31 de maio de 2022, **650 casos** de hepatite aguda de etiologia desconhecida foram **notificados em 33 países**. Dentre esses casos, ao menos **14 crianças** vieram a **óbito**. Os casos têm entre um **mês e 16 anos**, e a síndrome clínica é a **hepatite aguda** (inflamação do fígado) com **elevação acentuada** das **transaminases séricas** (> 500 UI/L) e **icterícia**. No **Brasil**, até o momento, foram notificados **140 casos**, sendo que **46** foram **descartados**.

O agente etiológico permanece **em investigação**, e no Reino Unido, país onde a maior parte dos casos foi notificada até o momento, observou-se recentemente um aumento na circulação do **adenovírus**, que está co-circulando com o **SARS-CoV-2**, mas o papel desses vírus na patogênese ainda **não está suficientemente esclarecido**. Embora o adenovírus seja uma hipótese possível, as investigações estão em andamento, inclusive para uma possível correlação com a infecção pelo SARS-CoV-2. Nenhum outro fator de risco epidemiológico foi identificado até o momento, incluindo viagens internacionais e intoxicações assim, como **nenhum vínculo** com a **vacina contra COVID-19** foi identificado.



A Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu um alerta em 23 de abril de 2022 e orienta que os países membros estejam atentos para identificar, investigar e notificar casos potenciais que se enquadrem na definição de caso.

No **Brasil**, o Ministério da Saúde emitiu em [10 de maio de 2022, a Nota Técnica nº 13/2022-CGEMSP/DSASTE/SVS/MS](#), na qual orienta a respeito da **notificação, investigação e fluxo laboratorial** de casos prováveis no país. Em **13 de maio de 2022** foi criada uma **Sala de Situação** pelo Ministério da Saúde para monitoramento destes casos, a qual em **30 de maio de 2022** atualizou as informações a respeito das definições de casos, **excluindo a investigação da hepatite D da definição de caso suspeito e acrescentando a definição de perda de seguimento**, segundo fluxo especificado abaixo.

Caso suspeito a. Criança/adolescente menor de 17 anos , apresentando hepatite aguda com aumento de transaminases séricas aspartato transaminase (AST) e/ou alanina transaminase (ALT) > 500 UI/L E resultados laboratoriais negativos para hepatites virais A, B e C E arboviroses* E sem causa de origem não infecciosa que justifique o quadro**, a partir do dia 20 de abril de 2022 . b. Criança/adolescente menor de 17 anos, apresentando hepatite aguda que evoluiu para hepatite fulminante sem etiologia conhecida E que teve necessidade de transplante de fígado E resultado laboratorial negativo para hepatites virais A, B, C E para arboviroses no período de 01 de outubro de 2021 a 20 de abril de 2022 .
Caso provável: Caso suspeito E que tenha resultado negativo para Hepatite E .
Contato de Caso provável: Indivíduo com hepatite aguda (negativo para hepatites A, B e C e arboviroses; excluindo manifestação clínica esperada de doença metabólica, herdada ou genética, congênita ou por causa obstrutiva) de qualquer idade que seja um contato próximo de um caso provável desde 20 de abril de 2022.
Caso descartado: Não atende aos critérios de suspeito e provável.
Perda de seguimento: Criança/adolescente menor de 17 anos, apresentando hepatite aguda com aumento de transaminase sérica aspartato transaminase (AST) e/ou alanina transaminase (ALT) > 500 UI/L que não tem oportunidade de investigação laboratorial adequada das hepatites virais E/OU das arboviroses E/OU que não seja encontrado ou recuse participar da investigação, impossibilitando a verificação dos critérios de definição de caso.
Em investigação: Caso notificado com pendência de resultados laboratoriais para as hepatites virais A, B, C, e E E/OU para dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela (quando aplicável).

* 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 vacinação contra febre amarela < 30 dias.

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



2. Sinais e sintomas de hepatite aguda:

Mialgia, náusea, vômito, letargia, fadiga, febre, dor abdominal, diarreia, icterícia, urina escura e fezes esbranquiçadas. Em casos graves, insuficiência hepática aguda com encefalopatia.

Hepatite fulminante: Insuficiência hepática aguda, caracterizada pelo surgimento de icterícia, coagulopatia e encefalopatia hepática em um intervalo de até 8 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.

3. Orientações para notificação do evento:

Todos os casos que **atenderem às definições de caso acima** devem ser **notificados imediatamente**, por ser um evento de saúde pública (ESP), tanto pela rede pública quanto pela privada de saúde.

O fluxo para notificação é realizado através da **plataforma RedCap**, sendo composto por 3 partes: notificação, requisição de exames e investigação do caso, **TODAS DISPONÍVEIS A PARTIR DO MESMO LINK.**

A **requisição de exames** e a ficha de **investigação do caso** são geradas a partir do preenchimento da **ficha de notificação** (link abaixo) e após o sistema solicitará a inserção de um e-mail de recuperação, para o qual será enviado o novo link para edição do formulário se necessário e/ou posterior preenchimento das fichas de requisição e investigação.

Atenção:

Casos com outras explicações para sua apresentação clínica são descartados e não devem ser notificados.

Link da ficha de notificação:

<https://redcap.link/k7yll3yv>

Caso o serviço de saúde não tenha resultados de Hepatites A-C e arboviroses disponíveis para classificação do caso como suspeito, deve realizar a notificação selecionando a opção **“Investigação laboratorial”** no item **“Tipo de registro”**.



Tipo de Registro: ➔

- Investigação laboratorial
- Caso Suspeito
- Caso Provável
- Contato de Caso Provável

Ao preencher a ficha, devem-se preencher todos os dados de exames laboratoriais já disponíveis. Aqueles que forem marcados como “**não realizados**” serão **automaticamente lançados para requisição de exames** gerada a partir do preenchimento da ficha de notificação.

Após o preenchimento da ficha de notificação deve-se baixar a mesma e encaminhar por e-mail para: notifica@saude.rs.gov.br e hepatites@saude.rs.gov.br.

Também é importante **comunicar as vigilâncias epidemiológicas municipais**, de acordo com os fluxos pré-estabelecidos.

O **passo a passo** para preenchimento da Ficha encontra-se no [ANEXO I](#).

4. Orientações para investigação laboratorial de casos:

A investigação de eventos de saúde pública relacionados à hepatite aguda de etiologia desconhecida, que atendam a definição de caso, deverá seguir as **orientações para coleta de amostras** constantes no [ANEXO II](#) deste documento.

Caso o serviço de saúde realize qualquer um dos exames preconizados no fluxograma ([ANEXO III](#)), não há necessidade de coleta de amostra para análise confirmatória pelo LACEN (por ex.: se o serviço realizar a sorologia para as Hepatites Virais, encaminhar a amostra para realização de Carga Viral de Hepatites B e C e demais amostras constantes no [ANEXO II](#), não sendo necessário envio de tubo para realização de nova sorologia para Hepatites Virais).

5. Orientações para as Portas de Entrada dos casos:

Os casos com sinais e sintomas de hepatite (mialgia, náusea, vômito, letargia, fadiga, febre, dor abdominal, diarreia, icterícia, urina escura e fezes esbranquiçadas) atendidos na **Atenção Primária de Saúde (APS)** e nos **serviços de Urgência e Emergência** na rede municipal, estadual ou federal, deverão ser monitorados (coletadas amostras para monitoramento de transaminases, realização de sorologia - laboratorial ou testes rápidos - para hepatites A-C e demais exames clinicamente pertinentes).



Nos casos em que o próprio serviço de saúde **identifique amostra reagente para hepatite viral A-E**, o fluxo para notificação encontra-se no [ANEXO IV](#) e o diagnóstico deve seguir os fluxos já pré-estabelecidos para [Hepatites Virais](#).

Realização de exames fora do fluxo do LACEN:

Todos os exames para investigação que estiverem disponíveis nos serviços podem ser realizados, levando-se em consideração a oportunidade de coleta para os diferentes agentes.

Quando da suspeita de hepatite aguda também pode ser importante a realização de outros exames que o clínico julgar pertinente, dentre eles: exames para avaliação de distúrbios de coagulação (RNI) e função hepática (TGO/TGP e bilirrubinas) e sua repetição em 2-3 dias.

Obs.: importante o armazenamento de alíquotas de amostras quando possível (por exemplo, se realizada sorologia para CMV, EBV, dengue)

Casos que apresentem sinais de agravamento* devem ser encaminhados para os serviços de referência via Gerenciamento de internações hospitalares (GERINT) ou ser referenciados aos hospitais conforme as pactuações já estabelecidas pela rede de serviços de saúde.

*** Sinais de agravamento:**

- Qualquer medição de RNI $\geq 1,5$
- Aumento dos níveis de RNI e bilirrubina
- Preocupações com encefalopatia hepática (sonolência, fadiga, estado mental alterado)
- Novo início de icterícia ou icterícia escleral
- Sangramentos ou hematomas

Se a criança/adolescente (< 17 anos) além dos [sinais e sintomas](#) descritos no início do tópico 5 apresentar **aumento de transaminases** (TGO/TGP > 500 UI/L) e não for possível identificar nenhuma causa esperada para essa alteração (manifestação clínica esperada de doença metabólica, herdada ou genética, congênita ou por causa obstrutiva, intoxicação exógena, resultados prévios de Hepatites A-C reagentes e arboviroses, quando disponível), após avaliação no serviço de referência deverá ser notificada e ter amostra coletada para investigação de hepatite aguda grave de etiologia desconhecida conforme fluxos aqui estabelecidos.

É importante a **colaboração dos serviços de Atenção Primária à Saúde (APS) e Vigilâncias Epidemiológicas** locais na investigação dos casos, para busca de informações como: histórico de vacinação,



hábitos de vida, história pregressa de saúde e/ou possível exposição a agentes tóxicos/intoxicações exógenas.

- **Histórico de vacinação:** considerando que a APS é a executora primordial das ações de imunização e mantém os registros dessas ações nos prontuários eletrônicos, as equipes podem colaborar com o resgate das informações para os casos suspeitos, quando necessário. Comprovantes das vacinações de COVID-19, hepatite A e B, febre amarela, dentre outras, podem ser fundamentais para solicitação e/ou interpretação de exames laboratoriais imprescindíveis para a investigação dos casos.
- **Hábitos de vida:** as equipes da APS podem questionar sobre hábitos de vida que possam ter levado a criança/adolescente a alguma situação de risco para o desenvolvimento do quadro clínico da doença.
- **História pregressa de saúde:** as equipes da APS podem disponibilizar informações como tratamento/acompanhamento de condições crônicas, adoecimentos anteriores, uso de medicamentos de forma contínua/prolongada e/ou nos últimos 30 dias.
- **Exposição a agentes tóxicos/intoxicações exógenas:** tendo em vista que a exposição a agentes tóxicos ou as intoxicações exógenas são potenciais causadores de lesões no fígado, que são diagnósticos diferenciais das hepatites em questão, a APS pode fornecer informações sobre essas ocorrências, inclusive colaborando nas situações em que as investigações no local de residência forem necessárias.

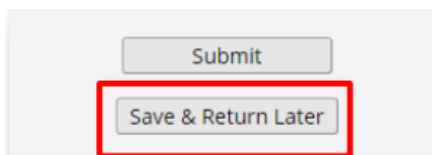
Por fim, a **APS** vai participar do **seguimento dos casos**, muitas vezes em conjunto com a atenção ambulatorial especializada. Neste sentido, a articulação da APS com as áreas de Vigilância Epidemiológica, Saúde da Criança e do Adolescente e da Atenção Especializada, quando houver, pode garantir o acompanhamento dos casos.

Os **profissionais da APS** podem entrar em contato com o suporte do **Telessaúde/RS**, através do telefone 0800 644 6543 ou pelo link <https://www.ufrgs.br/telessauders/>



ANEXO I - Preenchimento da Ficha de Notificação

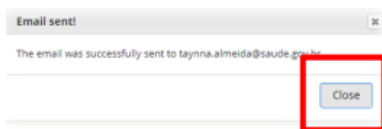
- 1) Acesse à ficha: <https://redcap.link/k7yll3yv>
- 2) Após a finalização da **ficha de notificação** clique em “**Save & Return Later**”, no final da página.



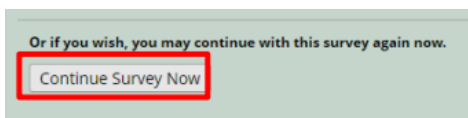
- 3) Adicione um **e-mail de recuperação** e clique em “**Send survey link**”



- 4) Aparecerá uma notificação de e-mail enviado.



- 5) Para editar a **ficha de notificação** clique em “**Continue Survey Now**” e irá retornar.



- 6) Agora clique em “Submit” (final da página) e a **requisição de exames** será aberta.

FICHA DE REQUISIÇÃO DE EXAMES - HEPATITE AGUDA GRAVE DE ETIOLOGIA A ESCLARECER

- 7) Nessa parte é possível solicitar os exames priorizados para o evento ao LACEN. A ficha estará habilitada para a realização dos exames identificados como “**Não realizado**” na **ficha de notificação**. Esta ficha não exclui a necessidade de preenchimento do GAL conforme ANEXO II.
- 8) Repita o processo de “**Save & Return Later**” para que a ficha possa ser editada durante a solicitação.
- 9) Note que um novo e-mail de resgate será enviado para o e-mail indicado. Cada ficha poderá ser editada acessando o e-mail com o link de resgate, individualmente.



ANEXO II – Orientações para coleta de amostras



Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul
Centro Estadual de Vigilância em Saúde
Laboratório Central de Saúde Pública
LACEN / CEVS / SES - RS
Av. Ipiranga, 5.400 – Bairro Jardim Botânico – Porto Alegre/RS
CEP 90610-000 email: lacen@saude.rs.gov.br
Virologia



INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL HEPATITE AGUDA GRAVE DE ETIOLOGIA A ESCLARECER Instrução: Coleta, Transporte e Envio de Amostras ao LACEN/CEVS/SES – RS

TIPO DE AMOSTRA:

- 1) Soro – 03 tubos de 4-5 ml com gel separador sem anticoagulante, centrifugado
- 2) Sangue com EDTA 02 tubos
- 3) Swab de nasofaringe
- 4) Fezes “in natura” preferencialmente, 4 a 8 gramas de fezes, equivalente a dois dedos polegares. Ou se não houver possibilidade um swab retal em 2ml de soro fisiológico estéril. Coletar 02 amostras com intervalo de 24 horas

ACONDICIONAMENTO: Conservar as amostras e geladeira (4° a 8°C) no máximo de 72h.

IDENTIFICAÇÃO DA AMOSTRA: Nome na amostra tem que ser igual ao do GAL.

Os potes com amostras de fezes devem ser etiquetados no corpo, nunca na tampa.

Identificar os frascos contendo o material: Nome Paciente, Data da Coleta, Material (o tipo de amostra), Município e **Agravo**=Hepatite em todos frascos.

TRANSPORTE: Enviar no máximo até 3 dias. Caixa térmica com gelo reciclável. Com a ficha do GAL corretamente preenchida.

CADASTRO NO GAL

A **requisição no GAL** para Investigação HEPATITE AGUDA GRAVE DE ETIOLOGIA A ESCLARECER deve ser feita da seguinte maneira: solicitação dos exames, todos na mesma requisição:

Finalidade = Investigação

Descrição = *Hepatite Aguda Grave de Etiologia a Esclarecer*

Agravo: **Hepatites Virais**

Caso: **Suspeito**

Informar vacinas e data, de febre amarela principalmente

Incluir as amostras:

-Soro: 1ª amostra (dois tubos com gel separador)

Pesquisa: **Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer - Sorologia**

-Soro: 2ª amostra

Pesquisa: **Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer - Soro - Arbovirus**

-Sangue com EDTA: 3ª amostra(os dois tubos)

Pesquisa: **Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer - Plasma (Sangue c/EDTA)**

-Swab de nasofaringe: 4ª amostra

Pesquisa: **Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer - Secreção Nasofaringea**

-Fezes 5ª e 6ª amostra

Pesquisa: **Hepatite Aguda de Etiologia a Esclarecer - Fezes**

Imprimir a requisição Entrar na triagem e encaminhar para rede todos estes exames

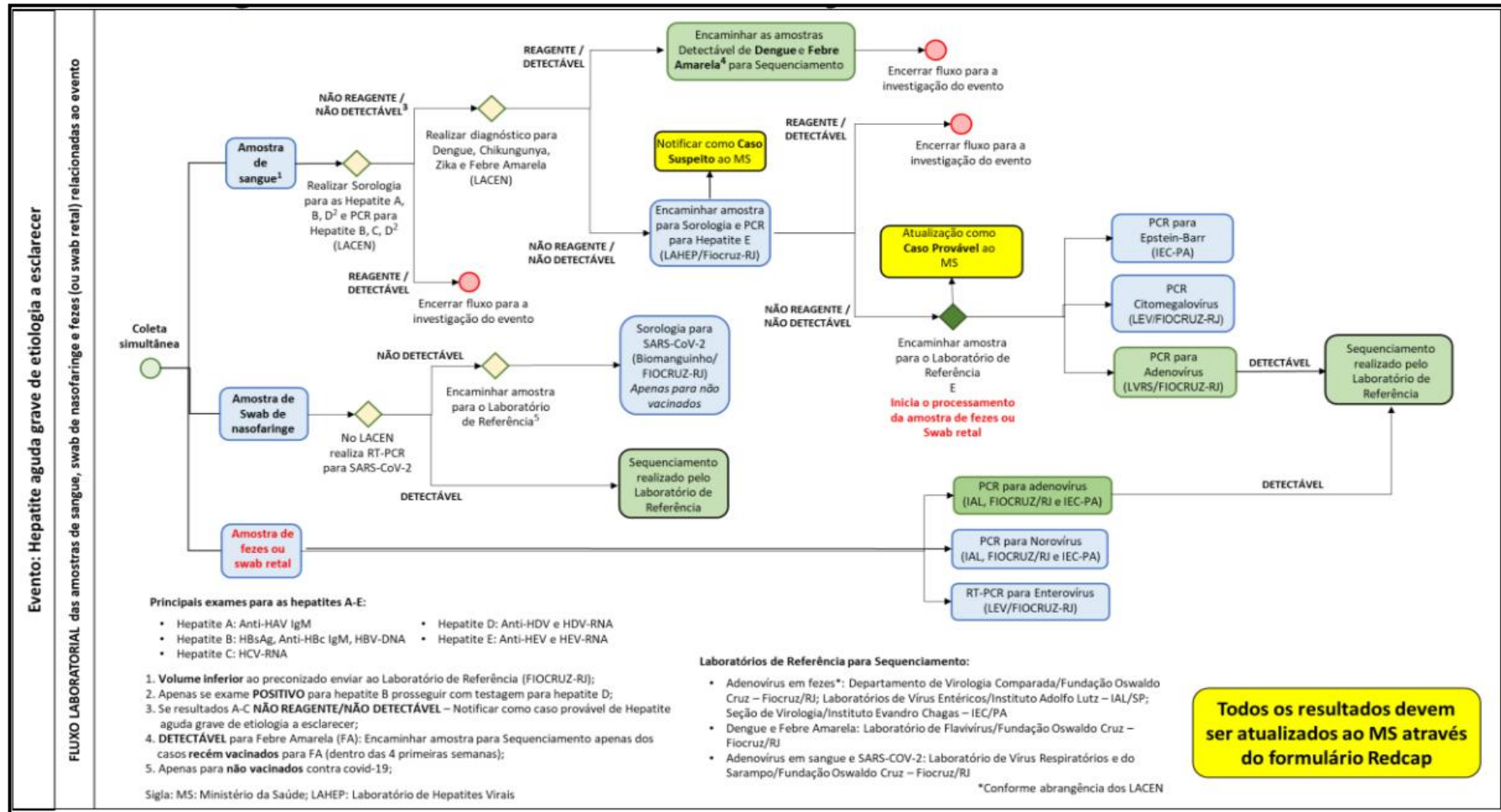
10/06/2022.

Fone: (51) 3288-4020
email virologia@saude.rs.gov.br

Obs.: Não enviar swab retal em meio bacteriano, apenas soro fisiológico.



ANEXO III - Fluxograma de pesquisa para os agentes etiológicos dos casos suspeitos de hepatites agudas de etiologia a esclarecer (Brasil, 2022)





ANEXO IV - Considerações com relação às notificações de Hepatites Virais A-E:

Cabe reforçar que **os casos relatados no alerta não têm relação com as hepatites de notificação compulsória no Sistema de Informação de Agravos e Notificação (SINAN)**, causadas pelos vírus comuns relacionados às **Hepatites Virais (A, B, C, D e E)**. Estas devem ser **notificadas semanalmente**, desde que **os casos se enquadrem nas definições de caso confirmado**, disponíveis no quadro abaixo:

Hepatite A: <ul style="list-style-type: none">• Indivíduo que apresente anti-HAV IgM reagente OU• Indivíduo que preencha as condições de caso suspeito e que apresente vínculo epidemiológico com caso confirmado (anti-HAV IgM reagente) de hepatite A;• Menção de hepatite A em qualquer um dos campos da declaração de óbito ou após investigação do óbito por hepatite sem etiologia especificada.
Hepatite B: <ul style="list-style-type: none">• Indivíduo que apresente um ou mais dos marcadores reagentes ou exame de biologia molecular para hepatite B a seguir: HBsAg reagente e/ou Anti-HBc IgM reagente e/ou HBV-DNA detectável;• Menção de hepatite B em qualquer um dos campos da declaração de óbito ou após investigação do óbito por hepatite sem etiologia especificada.
Hepatite C: <ul style="list-style-type: none">• Indivíduo que apresente um ou mais dos marcadores reagentes ou exame de biologia molecular para hepatite C a seguir: Anti-HCV reagente e/ou HCV-RNA detectável;• Menção de hepatite C em qualquer um dos campos da declaração de óbito ou após investigação do óbito por hepatite sem etiologia especificada.
Hepatites D e E não tem dados de prevalência significativa no Estado, mas seguem abaixo as definições de caso: Hepatite D: <ul style="list-style-type: none">• Caso confirmado de Hepatite B, com pelo menos um dos marcadores a seguir: Anti-HDV total reagente e/ou HDV-RNA detectável;• Menção de hepatite D em qualquer um dos campos da declaração de óbito ou após investigação do óbito por hepatite sem etiologia especificada. Hepatite E: <ul style="list-style-type: none">• Indivíduo que apresente um ou mais dos marcadores reagentes ou exame de biologia molecular para hepatite E a seguir: Anti-HEV IgM e/ou anti-HEV IgG reagentes e/ou HEV-RNA detectável;• Menção de hepatite E em qualquer um dos campos da declaração de óbito ou após investigação do óbito por hepatite sem etiologia especificada



Referências:

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe de Sala de Situação Hepatites Agudas Graves de Etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes. Nº 08. Brasília. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svs/resposta-a-emergencias/sala-de-situacao-de-saude/hepatites-agudas-graves-de-etilogia-a-esclarecer/arquivos/informe-da-sala-de-situacao-das-hepatites-graves-de-etilogia-a-esclarecer-no-8-24-05-2022.pdf>> Acesso em: maio de 2022.
- WHO. Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. April 2022. Disponível em: <[Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children \(who.int\)](https://www.who.int/news-room/feature-stories/multi-country-acute-severe-hepatitis-of-unknown-origin-in-children)> Acesso em: maio de 2022.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 5ª edição. Brasília. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude_5ed_21nov21_isbn5.pdf/view> Acesso em: maio de 2022.
- NASPGHAN. Guidance for Acute Hepatitis Outbreak in Children. Disponível em: <https://naspghan.org/recent-news/naspghan-aasld-guidance-for-acute-hepatitis-outbreak-in-children/>