

ORIENTAÇÃO

NÚMERO: 005/2022

DATA: 06/06/2022

ASSUNTO: Orientação sobre os casos suspeitos de hepatite aguda de etiologia desconhecida em idade pediátrica

PALAVRAS-CHAVE: Hepatite aguda, Pediatria, Abordagem clínica, Vigilância,

PARA: Sistema de saúde

CONTACTOS: cesp@dgs.min-saude.pt

Enquadramento

A 5 de abril de 2022, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi notificada pelo Reino Unido da existência de casos de hepatite aguda grave de etiologia desconhecida. Esta doença afeta predominantemente crianças com idade inferior a 10 anos, previamente saudáveis, relativamente às quais tinham sido excluídas as hepatites A, B, C, D e E (A a E) e outras causas conhecidas de doença hepática aguda¹.

Depois do alerta da OMS e do Centro Europeu de Controlo de Doenças (ECDC) foram reportados casos em países da União Europeia, nos Estados Unidos da América e noutros países²⁻⁷.

Atenta ao alerta emitido pelo ECDC e pela OMS, a **Direção-Geral da Saúde** publicou a Informação 002/2022, de 6 de maio, relativa à forma como o clínico deverá proceder para reportar casos suspeitos de hepatite aguda de etiologia desconhecida em idade pediátrica.

Assim, nos termos da alínea a) do n.º 2 do artigo 2.º do Decreto Regulamentar n.º 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde emite a seguinte **Orientação**:

1. A abordagem clínica de crianças com suspeita de hepatite aguda de etiologia desconhecida é implementada através de medidas e ações constantes na presente Orientação, de acordo com as atribuições e competências das unidades de saúde que tenham por objeto a prestação de cuidados à criança.
2. A abordagem clínica da criança com hepatite aguda por vírus A a E, e/ou com hepatite crónica deve manter-se de acordo com os protocolos institucionais.

3. Para **promover a identificação de casos suspeitos e garantir a sua investigação, a DGS adaptou a seguinte definição de caso**, proposta pela (OMS)², modificável em função da investigação em curso:
- i) **Caso confirmado:** não aplicável no momento;
 - ii) **Caso provável:**
 - idade \leq 16 anos
 - hepatite aguda (não hepatite A a E^{*i})
 - aminotransferases séricas $>$ 500 UI/L (aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT)), desde 1 de outubro de 2021;
 - iii) **Ligação epidemiológica:** pessoa de qualquer idade com hepatite aguda (não hepatite A-E^{*}) que seja contacto próximo de um caso considerado provável, desde 1 de outubro de 2021.

Abordagem de caso suspeito ou provável de hepatite aguda de etiologia desconhecida

4. A abordagem perante uma criança com manifestações clínicas sugestivas de hepatite aguda e/ou com manifestações clínicas inespecíficas, mas que possam levantar suspeita deste diagnóstico, deve ser enquadrada de acordo com o seu estado geral e com o nível de cuidados prestados pela unidade de saúde (hospitalar ou não hospitalar).
5. A abordagem deve assegurar a identificação precoce de um caso provável ou com ligação epidemiológica e a investigação necessária, e em tempo útil, para caracterizar a gravidade clínica e identificar a sua etiologia.

ⁱ Se os resultados da sorologia para hepatite A-E ainda não estiverem disponíveis, mas outros critérios forem cumpridos, os casos podem ser reportados e deverão ser classificados como “classificação: desconhecido”.
Hepatites de causa conhecida, tais como as devidas a doenças infecciosas (hepatites A a E^{*}), toxicidade por fármacos ou drogas, doenças hereditárias do metabolismo ou autoimunes, não devem ser consideradas para continuar a investigação de casos suspeitos de hepatite aguda de etiologia desconhecida, exceto se houver razões clínicas que o justifiquem.

6. Assim, **em contexto de cuidados de saúde não hospitalares**, determina-se a seguinte abordagem:

Deverão ser referenciadas para observação hospitalar urgente:

i) **Crianças até aos 16 anos com manifestações clínicas sugestivas de hepatite aguda:**

- a. Icterícia, anorexia, náuseas, vômitos intermitentes, colúria e acolia;
- b. A icterícia pode ser precedida por vômitos e/ou diarreia, nas semanas anteriores.

ii) **Crianças até aos 16 anos com manifestações clínicas inespecíficas:**

- a. Dor abdominal, náuseas e vômitos, diarreia, com mais de 1 semana de evolução e prostração importante;
- b. Podem coexistir sintomas respiratórios e febre.

7. Em **contexto de cuidados hospitalares**, perante uma criança com as manifestações clínicas acima listadas (ponto 6.) e que levantaram a suspeita de hepatite, deve ser iniciada a seguinte **investigação laboratorial:**

- (i) Hemograma completo;
- (ii) Estudo da coagulação (INR);
- (iii) Bioquímica: glicemia, ureia, creatinina, ionograma, bilirrubina total e direta, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), lactato desidrogenase (LDH), fosfatase alcalina (FA), gama-glutamil transferase (GGT), proteínas totais, albumina, proteína C reativa;
- (iv) Hemocultura, se apresentar febre.

8. Perante **AST ou ALT > 500 UI/L** dever-se-á:

- (i) Proceder a **investigação etiológica complementar**, de acordo com o estabelecido na Tabela 1, onde são especificadas as análises laboratoriais e os procedimentos técnicos de colheita, conservação de amostra biológica e seu transporte (quando indicado);

- (ii) Na impossibilidade do laboratório hospitalar da instituição onde a criança está a receber cuidados de saúde realizar algumas destas análises, as amostras deverão ser enviadas ao Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), acompanhadas da respetiva requisição e termo de responsabilidade.

A caracterização molecular e a identificação da espécie e tipo de adenovírus não obriga a termo de responsabilidade;

- (iii) Deverá proceder-se à comunicação imediata da situação à Direção-Geral da Saúde, de acordo com o **Ponto 10** da presente Orientação.

Tabela 1. Investigação etiológica

Tipo de Amostra	Teste	Agente
Sangue	Sorologia (tubo seco/Gel)	Hepatite A, B, C, E CMV, EBV SARS-CoV-2 (anti-S e anti-N, se disponível) adenovírus Outras, de acordo com a história clínica: Varicela, VIH, TASSO, <i>Brucella</i> spp, <i>Bartonella henselae</i> , <i>Borrelia</i> spp, <i>Leptospira</i> spp.
	PCR (tubo de EDTA)	Adenovírus, enterovírus, CMV, EBV, HSV, Hepatite A, C e E, HHV-6 e HHV-7, parvovírus, parechovírus, <i>Leptospira</i> spp.
	Culturas bacterianas	De acordo com a história clínica e com os protocolos habitualmente utilizados
	Toxicologia	De acordo com a história clínica
Urina	PCR (contentor estéril)	<i>Leptospira</i>
	Cultura	De acordo com a história clínica
	Toxicologia	De acordo com a história clínica
Secreções respiratórias e/ou exsudado nasofaríngeo	PCR (meio transporte viral)	Painel de vírus respiratórios (incluindo, enterovírus, rinovírus, influenza, adenovírus, VSR, metapneumovírus humano, SARS-CoV-2, parainfluenza, bocavírus)
Fezes	PCR (contentor estéril)	Painel de vírus entéricos (adenovírus, enterovírus, rotavírus, norovírus, astrovírus e sapovírus). Pesquisa de verotoxinas de <i>E. coli</i>
	Cultura (contentor estéril)	<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i>
Legenda: Citomegalovírus (CMV); vírus Epstein Barr (EBV); Vírus da imunodeficiência humana (VIH); Antiestreptolisina (TASSO); Vírus Herpes Simplex (HSV); Vírus de Herpes Humano tipo 6 e tipo 7 (HHV-6 e HHV-7); Vírus Sincial Respiratório (VSR)		

9. Perante um caso provável, serão efetuados estudos complementares (moleculares ou outros, quando aplicável), para identificação e caracterização do adenovírus, ou de outros agentes, conforme solicitação pelo clínico, pelo que deverão ser enviadas amostras biológicas para o INSA (soro, sangue total, fezes e secreções respiratórias). As amostras devem ser devidamente identificadas e acondicionadas em condições refrigeradas (4 a 8°C), fazendo-se acompanhar da requisição com identificação do médico e da cópia da notificação no SINAVEmed, mencionando “Estudo de hepatite aguda de etiologia desconhecida”.

Notificação de casos suspeitos no SINAVEmed ⁱⁱ

10. Na presença de um **caso provável**, de acordo com a definição que consta na **alínea ii) do Ponto 3** da presente orientação, os profissionais de saúde do sistema de saúde, devem reportar o caso às Autoridades de Saúde territorialmente competentes.
11. O reporte deverá ser efetuado através de acesso direto à plataforma do SINAVEmed, (<https://sinave.min-saude.pt/SINAVE.MIN-SAUDE/login.html>) selecionando a doença “Hepatite de etiologia desconhecida em idade pediátrica”.
12. Após a notificação, caberá à autoridade de saúde territorialmente competente, a realização do inquérito epidemiológico.
13. Os casos prováveis ou com ligação epidemiológica serão reportados pela DGS ao ECDC e à OMS, contribuindo para a investigação internacional em curso.

ⁱⁱ Esta Orientação altera os procedimentos constantes da Informação nº 002/2022, da Direção-Geral da Saúde, de 06/05/2022.

ⁱⁱⁱ INR ≥ 2 ou TP ≥ 20” 15-24h após administração de 10 mg ev de fitomenadiona (1 mg/Kg < 10Kg)

Abordagem terapêutica, seguimento e referência

14. Situações de hepatite aguda que não cumpram definição de caso provável e que tenham boa evolução clínica, devem ser reavaliadas de acordo com os protocolos de seguimento utilizados na instituição de saúde.
15. Casos com coagulopatia não responsiva à vitamina Kⁱⁱⁱ 8-11 devem ser discutidos com as unidades de Gastroenterologia e Hepatologia da área de referência. Caberá a estas unidades a discussão com o Centro de Transplantação Hepática Pediátrica (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra) sobre medidas terapêuticas a implementar e a decisão conjunta do momento de transferência para a unidade de transplante. O transporte será efetuado segundo os critérios aplicáveis a doentes críticos.
16. **A atividade de doação e transplantação mantém-se** de acordo com o disposto na Circular Normativa Conjunta n.º 2/DGS/IPST, IP – 3ª atualização de 19/04/2022¹².
17. Nos termos do disposto na Circular Normativa Conjunta n.º 2/DGS/IPST, I.P., na sua redação atual e de acordo com o sistema de referência de casos de falência hepática aguda em pediatria, os procedimentos em vigor mantêm-se e aplicam-se ao atual alerta de Saúde Pública relativo à ocorrência de casos de hepatites de etiologia desconhecida.
18. Neste contexto, mantém-se também em vigor os mecanismos de cooperação e prestação de cuidados de saúde transfronteiriços, em matéria de transplantação.
19. Assim, nas situações de falência hepática aguda em pediatria, deve ser feita referência para o Centro de Referência de Transplantação Hepática do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Unidade de Hepatologia e Transplantação Hepática Pediátrica.
20. Compete a esta Unidade a decisão de transplante e ativação dos meios necessários e disponíveis para assegurar a resposta adequada, em articulação com a Coordenação Nacional da Transplantação e com as autoridades de saúde.

Em caso de necessidade e/ou em situações mais críticas, a Coordenação Nacional da Transplantação, a Direção-Geral da Saúde e as Unidades de Transplantação, deverão articular os procedimentos que melhor respondam às prioridades clínicas do momento.

Medidas de Prevenção e Controlo

21. A informação resultante da investigação etiológica em curso nos países que reportaram casos ainda é limitada. Tendo os adenovírus entéricos sido indicados como possível agente envolvido, de acordo com o conhecimento sobre sua transmissão, recomenda-se:

- (i) **Na comunidade** - reforço de medidas de proteção gerais conhecidas, como a higiene das mãos (supervisão em crianças mais pequenas), e a etiqueta respiratória; arejamento e/ou ventilação dos espaços interiores, limpeza e/ou desinfeção frequente de superfícies na presença de casos de gastroenterite aguda ou de infeção respiratória.
- (ii) **Nas unidades de saúde** - medidas de precaução de contacto para casos suspeitos ou prováveis em caso de sintomatologia respiratória, dando cumprimento às regras estabelecidas para controlo de infeção pelo Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA).

Comunicação com os profissionais de saúde e com a comunidade

22. Os profissionais de saúde devem ser informados sobre a necessidade de identificação e notificação dos casos.
23. Os profissionais de saúde devem informar os pais sobre a raridade desta condição, esclarecendo sobre a necessidade de a investigar, sobre as manifestações clínicas que deverão levar à procura de cuidados de saúde, bem como onde se dirigir.

Fundamento atualizado à data da publicação da Orientação

A 31 de maio de 2022 o ECDC e a OMS Europa publicaram um boletim epidemiológico referindo 305 casos de hepatite aguda de etiologia desconhecida em crianças com 16 anos ou menos anos em 17 países da região europeia da OMS: Reino Unido (155), Itália (29), Espanha (34), Portugal (15), Holanda (14), Bélgica (14), Suécia (9), Irlanda (8), Dinamarca (7), Grécia (5), Noruega (5), Polónia (3), Chipre (2), França (2), Áustria (2), Bulgária (1), República da Moldova (1), Sérvia (1)⁷. •

Em relação a outros países, dados de 19 de maio de 2022, referem que foram notificados 313 casos de hepatite aguda de origem desconhecida entre crianças por 16 países: Estados Unidos (180), Brasil (44), México (21), Indonésia (14), Israel (12), Japão (12), Canadá (11), Argentina (9), Costa Rica (2), Malásia (1), Moldávia (1), Palestina (1), Panamá (2), Sérvia (1), Singapura (1) e Coreia do Sul (1). O número total de casos notificados em todo o mundo era de 621, incluindo 14 mortes relatadas na Indonésia (6), Estados Unidos (5), Irlanda (1), México (1) e Palestina (1).

O Reino Unido continua a ser o país mais afetado, tendo sido reportados 176 casos, identificados de 1 de janeiro a 12 de maio de 2022¹⁸.

Na sua maioria, as crianças tinham idade compreendida entre os 3 e os 5 anos (66,5%) e eram previamente saudáveis. Desenvolveram quadro clínico de hepatite aguda com AST ou ALT acima de 500 UI/L, icterícia (71%) e apresentaram **manifestações gastrointestinais** como **diarreia** (45%), **dor abdominal** (42%) e **náuseas** (31%). Foram também descritos prostração em 50% das crianças, febre em 31% e sintomas respiratórios em 19%¹⁹.

Receberam transplante hepático 11 crianças. Embora haja redução aparente no número de casos reportados nas últimas duas semanas, a investigação continua, em especial para os casos considerados pendentes, situações em que os testes laboratoriais para excluir causas conhecidas de hepatite **estão em curso**¹⁹.

Com base no relatório disponibilizado pelo Reino Unido¹⁹, o adenovírus foi o agente mais frequentemente detetado. De um total de **126 casos** (126/163) com resultados disponíveis, **91** (72%) foram positivos, maioritariamente identificados em amostras de sangue total. Foi possível efetuar genotipagem em 18 amostras positivas em sangue total, identificando-se **adenovírus do tipo 41F**.

Para além destes resultados laboratoriais, em **132 casos** testados, **24** foram positivos (18%) para **SARS-CoV-2**. Foram detetados outros agentes infecciosos numa percentagem baixa de casos, com significado incerto¹⁹.

Na investigação efetuada até à data, não foram identificados, em nenhum dos casos, os vírus que habitualmente causam hepatite (A a E), nem exposição a tóxicos, viagens internacionais recentes ou, na sua maioria, ligação epidemiológica com outros casos¹³⁻¹⁷.

Está em curso a investigação epidemiológica e laboratorial detalhada, nos diferentes países que detetaram estes casos, de forma a ajudar a determinar a sua etiologia e a compreender o mecanismo subjacente^{4,19}.

Situação em Portugal

Até 3 de junho 2022 foram reportados **15 casos suspeitos** de hepatite aguda de etiologia desconhecida, em crianças com idades entre os quatro meses e 16 anos, que ocorreram entre novembro de 2021 e 31 de maio de 2022, estando em curso a avaliação epidemiológica e laboratorial. O quadro clínico destas crianças tem evoluído favoravelmente.

Esta Orientação será atualizada pela *Task Force* sempre que o conhecimento e a evidência científica emergente sobre o assunto o justificar.

COORDENAÇÃO CIENTÍFICA

Task Force - Hepatite Aguda de etiologia desconhecida em idade pediátrica

Benvinda Estela dos Santos; Diana Mendes; Dina Oliveira; Fernanda Rodrigues; Inês Azevedo; Isabel Gonçalves; Joana Bettencourt; João Vieira Martins; Maria João Albuquerque; Paula Vasconcelos; Pedro Pinto Leite; Rita de Sousa; Rui Tato Marinho; Teresa Varela.

REFERÊNCIAS

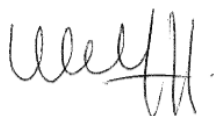
1. [Organização Mundial da Saúde \(2022\). Acute hepatitis of unknown aetiology – the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. WHO 15.04.2022](#)
2. [Organização Mundial da Saúde \(2022\). Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children, WHO 23.04.2022.](#)
3. [Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças \(2022\). Increase in hepatitis cases of unknown aetiology in children - Multicountry – 2022.](#)
4. [Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças \(2022\). Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children ECDC, Rapid Risk Assessment.](#)
5. [Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças \(2022\). Increase in acute hepatitis of unknown origin among children – United Kingdom.](#)
6. [Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças \(2022\) Epidemiological update: Hepatitis of unknown aetiology in children. Epidemiological update -11.05.2022.](#)
7. [Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças \(2022\) Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Hepatitis of unknown aetiology in children Surveillance Bulletin - 31.05.2022.](#)
8. [Squires, R. H., Jr, Shneider, B. L., Bucuvalas, J., Alonso, E., Sokol, R. J., Narkewicz, M. R., Dhawan, A., Rosenthal, P., Rodriguez-Baez, N., Murray, K. F., Horslen, S., Martin, M. G., Lopez, M. J., Soriano, H., McGuire, B. M., Jonas, M. M., Yazigi, N., Shepherd, R. W., Schwarz, K., Lobritto, S., ... Hynan, L. S. \(2006\). Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *The Journal of pediatrics*, 148\(5\), 652–658.](#)
9. [Zellos A., Debray D., Indolfi G., Czubkowski P., Samyn M., Hadzic N., Gupte G., Fischler B., Smets F., de Cléty SC., Grenda R., Mozer Y., Mancell S., Jahnel J., Auzinger G., Worth A., Lisman T., Staufner C., Baumann U., Dhawan A., Alonso E., Squires RH., Verkade HJ. \(2022\). Proceedings of ESPGHAN Monothematic Conference 2020: "Acute Liver Failure in Children": Diagnosis and Initial Management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Mar 1;74\(3\):e45-e56.](#)
10. [Zellos A., Debray D., Indolfi G., Czubkowski P., Samyn M., Hadzic N., Gupte G., Fischler B., Smets F., Clément de Cléty S., Grenda R., Mozer Y., Mancell S., Jahnel J., Auzinger G., Worth](#)

- A., Lisman T., Staufner C., Baumann U., Dhawan A., Alonso E., Squires RH., Verkade HJ. (2022). Proceedings of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Monothematic Conference, 2020: "Acute Liver Failure in Children": Treatment and Directions for Future Research. | *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Mar 1;74(3):338-347.
11. Alonso E., Horslen S., Behrens E., Doo E. (2017). Pediatric acute liver failure of undetermined cause: A research workshop. *Hepatology. Meeting Report | Hepatology, Vol. 65, no. 3, 2017.*
12. Circular Normativa Conjunta N2-DGS IPST-3atualizacao.pdf. (2022). Plano de Contingência para sustentabilidade, qualidade e segurança na Transplantação de Órgãos, Tecidos e Células durante a pandemia de COVID-19.
13. Alabama Public Health (2022). Investigations of nine young children with adenovirus are Underway.
14. UK Health Security Agency (2022). Increase in hepatitis (liver inflammation) cases in children under investigation.
15. Public Health Scotland (2022). Cases of non A to E Hepatitis.
16. Public Health Wales (2022). investigating hepatitis cases.
17. UK Health Security Agency (2022). Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England Technical briefing. – 25.04.2022
18. UK Health Security Agency (2022). Increase in hepatitis (liver inflammation) cases in children under investigation – 12.05.2022.
19. UK Health Security Agency (2022). Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England Technical briefing. – 06.05.2022.

Outras referências:

- Baker J., Buchfellner M., Britt W., et al. (2022). Acute Hepatitis and Adenovirus Infection Among Children — Alabama, October 2021–February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:638–640.
- Marsh, K., Tayler R., Pollock L. et al. (2022). Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1st January 2022 to Abril 12th 2022. *Eurosurveillance. Volume 27, Issue 15, 14/Apr/2022.*

- Mahase, E. (2022). Hepatitis in children: What's behind the outbreaks? Cases of idiopathic hepatitis in children have been reported around the world. BMJ 2022;377:o1067.
- Sallam, M, Mahafzah, A., Sahin, G.Ö. (2022). Clusters of Hepatitis of Unknown Origin and Etiology (Acute Non HepA-E Hepatitis) Among Children in 2021/2022: A Review of the Current Findings. Preprints 2022, 2022050024. DOI: 10.20944/preprints202205.0024.v1.
- Van Beek Janko, Fraaij Pieter LA, Giaquinto Carlo, Shingadia Delane, Horby Peter, Indolfi Giuseppe, Koopmans Marion, Acute hepatitis study group. Case numbers of acute hepatitis of unknown aetiology among children in 24 countries up to 18 April 2022 compared to the previous 5 years. Euro Surveill. 2022;27(19):pii=2200370.



Graça Freitas
Diretora-Geral da Saúde