

HEPATITE DE CAUSA DESCONHECIDA EM CRIANÇAS

**Péricles Dourado (Bm, MSc),
Paulie Santos (Enf, Dr^a), Luciana Vieira (Ft, PhD)**
10 de maio de 2022

Hepatite é o termo atribuído para designar o processo inflamatório do fígado capaz de acarretar uma série de problemas de saúde e, em alguns casos, levar o paciente a óbito. Tal agravo pode ser desencadeado por diferentes fatores, tais como: consumo abusivo de álcool, toxinas, alguns medicamentos, determinadas condições clínicas e, principalmente, por infecção viral. Os agentes infecciosos que mais comumente causam esta doença são os vírus A, B, C, D e E, sendo que os três primeiros são os mais frequentes no Brasil e nos Estados Unidos – EUA ([CDC, 2020](#); [MENEZES, 2021](#)).

De modo geral, os vírus da hepatite A e E causam principalmente quadros agudos da doença, os quais são transmitidos por água e alimentos contaminados por fezes de pessoas infectadas. Já os vírus da hepatite B e C são os mais associados aos casos crônicos e complicações, como cirrose e hepatocarcinoma. Os tipos B e D são transmitidos sobretudo por relações sexuais e o tipo C, pelo sangue ou via parenteral ([MENEZES, 2021](#); [MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005](#)).

Além destes, a hepatite aguda também pode ser causada pelos vírus: Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), parvovírus, enterovírus, adenovírus, vírus da rubéola, herpes vírus (HHV-1, HHV-2, HHV-6, HHV-7) e vírus da imunodeficiência humana (HIV). Demais agentes infecciosos que podem causar hepatite incluem *Brucella spp*, *Coxiella burnetii* e *Leptospira* ([ECDC, 2022](#)).

Muitas pessoas com hepatite não apresentam sintomas e não sabem que estão infectadas. Se os sintomas surgirem devido a uma infecção aguda, eles podem aparecer a qualquer momento de 2 semanas a 6 meses após a exposição. Nesse período, os sintomas da hepatite podem incluir: febre, fadiga, perda de apetite, náuseas, vômitos, dor abdominal, urina escura, fezes de cor clara, dor nas articulações e icterícia. Já os sintomas da hepatite viral crônica podem levar décadas para se desenvolver ([CDC, 2020](#)).

Em 23 de abril de 2022, a Organização Mundial da Saúde – OMS divulgou que, até o dia 21 do mês em questão, foram notificados 169 casos de hepatite aguda de origem desconhecida entre crianças de 1 mês a 16 anos de idade em 11 países da Região Europeia da OMS (a maioria no Reino Unido – 114 casos) e em um país da Região das Américas (EUA – 9 casos) – Figura 1 ([WHO, 2022](#)).

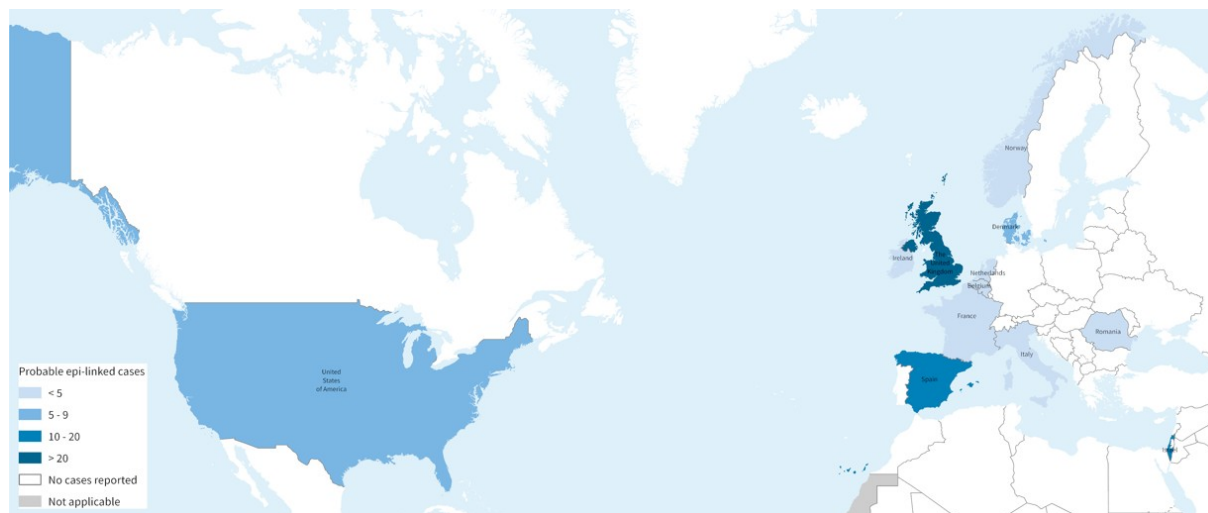


Figura 1 – Distribuição dos casos de hepatite aguda grave de origem desconhecida por país, até 23 de abril de 2022 ([WHO, 2022](#)).

Até 29 de abril de 2022, mais de 200 casos haviam sido reportados no mundo, a maioria (163) no Reino Unido, primeiro país a notificar a ocorrência de casos à OMS. Houve relatos na Espanha, Israel, Estados Unidos, Dinamarca, Irlanda, Holanda, Itália, Noruega, França, Romênia, Bélgica e Argentina. No Brasil, em 06 de maio de 2022, sete casos suspeitos estavam sob investigação ([INSTITUTO BUTANTAN, 2022](#)).

Dentre os casos notificados à OMS, foram reportadas as seguintes manifestações clínicas ([WHO, 2022](#)):

- Ausência de febre na maioria dos casos;
- Relatos de sintomas gastrointestinais, incluindo dor abdominal, diarreia e vômitos antes de apresentarem hepatite aguda grave e aumento dos níveis das transaminases hepáticas acima de 500 UI/L e icterícia;
- Transplante de fígado – em cerca de 10% dos casos;
- Evolução para óbito – um caso.

Os vírus que mais comumente provocam hepatite (A, B, C, D e E) não foram detectados em nenhuma das amostras submetidas a testes laboratoriais. No entanto, em 74 casos, foi identificada a presença do adenovírus sendo que, em 18 destes pacientes, foi isolado o adenovírus tipo 41. O SARS-CoV-2 foi identificado em 20 casos daqueles que foram testados e, em 19 amostras foi detectada uma coinfeção por SARS-CoV-2 e adenovírus ([WHO, 2022](#)).

Os adenovírus são vírus de DNA de dupla hélice que se propagam por contato pessoal próximo, gotículas e fômites. Não há tratamento específico para as suas infecções e a higiene das mãos e etiqueta respiratória são medidas gerais que podem ser reforçadas no contexto de altos níveis de circulação de adenovírus na comunidade. Na maioria dos casos, eles causam doenças respiratórias. Porém, conforme o tipo do adenovírus, podem surgir outras manifestações clínicas como: gastroenterite, conjuntivite, cistite e, com menor frequência, doenças neurológicas ([OPAS, 2022a](#); [ECDC, 2022](#)).

Em geral, o adenovírus 41 causa gastroenterite aguda pediátrica e, tipicamente, se apresenta com diarreia, vômitos e febre; muitas vezes os pacientes apresentam sintomas respiratórios. Foram registrados raros casos de hepatite por adenovírus em crianças imunodeprimidas, mas até hoje não há evidência disponível de que o tipo 41 deste agente etiológico seja uma causa de hepatite em crianças saudáveis ([OPAS, 2022a](#)).

Em nota, a [Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS \(2022a\)](#) informa que a investigação sobre o evento está em andamento, que os casos não mostram fatores de risco epidemiológico óbvios, incluindo viagens internacionais recentes, e que a grande maioria dos casos de que se têm informações, **não receberam a vacina contra a COVID-19**.

De acordo com a [OPAS \(2022a\)](#), na Região das Américas, devido à circulação do vírus da febre amarela em diversas áreas, assim como a presença de áreas endêmicas para a malária, além de descartar as hepatites A-E, será necessário afastar o diagnóstico destas doenças transmitidas por vetores.

A OMS e o Centro Europeu de Prevenção e Controle das Doenças – ECDC estabeleceram os seguintes critérios para definir estes casos de hepatite em crianças ([WHO, 2022](#); [ECDC, 2022](#)):

- **Caso confirmado:** não aplicável neste momento;
- **Caso provável:** pessoa com hepatite aguda (não causada pelos vírus A-E*), com dosagens das transaminases hepáticas acima de 500 UI/L e que possua até 16 anos de idade – desde 1º de outubro de 2021;
- **Vínculo epidemiológico:** pessoa com hepatite aguda (não causada pelos vírus A-E*) de qualquer idade que seja um contato próximo de um caso provável – desde 1º de outubro de 2021,
- * Casos de hepatite com etiologia conhecida não devem ser notificados sob o Protocolo de Notificação para hepatite de origem desconhecida.

Segundo o [ECDC \(2022\)](#) e [OPAS \(2022b\)](#), como a etiologia permanece desconhecida, medidas de controle eficazes não podem ser definidas nesta fase. A exposição fecal-oral a vírus como adenovírus é mais provável para crianças pequenas. Portanto, neste momento, as agências recomendam reforçar as boas práticas gerais de higiene (incluindo higiene cuidadosa das mãos, manter a etiqueta respiratória, limpeza e desinfecção de superfícies) em ambientes frequentados por crianças pequenas. Além disso, é recomendado que os pais fiquem atentos e busquem atendimento médico prontamente caso seus filhos manifestem sintomas como diarreia ou vômito e, principalmente, se houver sinais de icterícia.

SITUAÇÃO DO REINO UNIDO

Até 03 de maio de 2022, 163 casos confirmados e possíveis foram notificados no Reino Unido. Destes, 118 são residentes na Inglaterra, 22 na Escócia, 13 no País de Gales e 10 na Irlanda do Norte (Figura 2). Entre 21 de janeiro e 3 de maio de 2022, 11 crianças no Reino Unido que atendem à definição de caso precisaram de transplante de fígado ([UKHSA, 2022](#)).

Não houve óbito em nenhum dos casos notificados e 11 necessitaram de transplante. As autoridades sanitárias britânicas ressaltam que devido ao fato das definições de caso requererem transaminases elevadas, é possível que existam casos mais leves que não foram reportados aos órgãos competentes (UKHSA, 2022).

O adenovírus continua a ser o potencial patógeno mais frequentemente detectado. Entre 163 casos do Reino Unido, 126 foram testados para adenovírus, dos quais 91 tiveram este agente etiológico detectado (72%). Entre os casos, o adenovírus foi detectado principalmente no sangue. Na revisão de alguns dos casos negativos para o microrganismo em questão, foi notável que alguns foram testados apenas em amostras respiratórias ou fecais, e alguns foram testados em soro ou plasma em vez de sangue total, **sendo que esta última opção é considerada a amostra ideal** (UKHSA, 2022).

Clínicos e profissionais da área de diagnóstico devem estar cientes das possíveis diferenças na sensibilidade do teste de adenovírus para diferentes tipos de amostras; **testes usando sangue total podem ser mais sensíveis do que aqueles usando plasma** (BAKER et al., 2022).

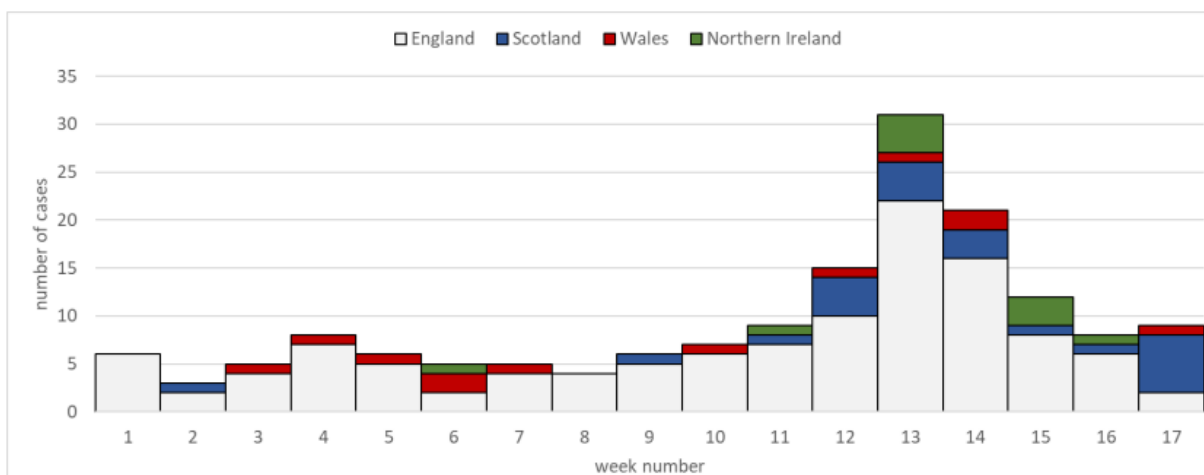


Figura 2 – Casos por semana e país do Reino Unido*, 1 de janeiro de 2022 a 3 de maio de 2022 (UKHSA, 2022).

* Os dados da semana 17 não são da semana completa.

As seguintes **hipóteses** para o aumento dos casos de hepatites agudas pediátricas não A-E estão sendo testadas pelas investigações em andamento no Reino Unido (UKHSA, 2022):

1. Infecção normal por adenovírus devido a:
 - a) Suscetibilidade anormal ou resposta do hospedeiro que permite que a infecção por adenovírus progrida com mais frequência para hepatite (seja direta ou imunopatológica), por exemplo, por falta de exposição durante a pandemia de coronavírus (COVID-19).
 - b) Uma onda excepcionalmente grande de infecções convencionais por adenovírus, fazendo com que uma complicação muito rara ou pouco reconhecida se apresente com mais frequência.

- c) Suscetibilidade anormal ou resposta do hospedeiro ao adenovírus devido ao priming por uma infecção anterior com SARS-CoV-2 (incluindo a variante Ômicron restrita) ou outra infecção.
 - d) Suscetibilidade anormal ou resposta do hospedeiro ao adenovírus devido a uma coinfeção com SARS-CoV-2 ou outra infecção.
 - e) Suscetibilidade anormal ou resposta do hospedeiro ao adenovírus devido a uma toxina, droga ou exposição ambiental.
2. Uma nova variante do adenovírus, com ou sem a contribuição de um cofator conforme listado anteriormente.
 3. Uma síndrome pós-infecção pelo SARS-CoV-2 (incluindo um efeito restrito da variante Ômicron).
 4. Uma droga, toxina ou exposição ambiental.
 5. Um novo patógeno agindo sozinho ou como uma coinfeção.
 6. Uma nova variante do SARS-CoV-2.

SITUAÇÃO NO BRASIL

Até a presente data, nenhum caso foi identificado no Brasil. Contudo há casos suspeitos em investigação ([INSTITUTO BUTANTAN, 2022](#)). A Secretaria de Estado da Saúde do Rio de Janeiro – SES-RJ emitiu um alerta sobre a hepatite aguda grave em crianças e informa que seis casos suspeitos estão sendo investigados no estado ([RIO DE JANEIRO, 2022](#)). Além dos casos do estado do Rio de Janeiro, sete em São Paulo e dois no Paraná estão sob monitoramento do Ministério da Saúde ([GLOBO.COM, 2022](#)).

Além do [Rio de Janeiro \(2022\)](#), o [Ministério da Saúde \(2022\)](#), [Santa Catarina \(2022\)](#) e a [Prefeitura de São Paulo \(2022\)](#) também emitiram alertas acerca do aumento de casos em diversos países de hepatite aguda grave de etiologia desconhecida em crianças.

Em Goiás, até o momento, não foi realizada nenhuma notificação deste agravo.

POSSÍVEIS APLICAÇÕES

- Sensibilizar a população para levar as crianças até os serviços de saúde caso apresentem sintomas semelhantes aos dos casos graves de hepatite aguda.
- Alertar os profissionais de saúde para identificar, investigar e notificar casos potenciais de hepatite aguda grave.
- Reforçar a necessidade de manter os bons hábitos gerais de higiene (limpeza de superfícies, higienização das mãos e etiqueta respiratória) como medidas profiláticas enquanto as investigações acerca da causa da doença não são concluídas para direcionar ações mais específicas quanto à sua prevenção.

LIMITAÇÕES

Até a presente data não há muitas publicações técnicas acerca do tema disponível e a comunidade científica ainda não chegou a uma conclusão sobre o porquê da disseminação e elevação do quantitativo de casos do agravo em questão.

REFERÊNCIAS

BAKER, J. et al. Acute Hepatitis and Adenovirus Infection Among Children — Alabama, October 2021–February 2022. **MMWR Morb Mortal Wkly**, v. 71, p. 638–640, 2022. Acesso em 09/05/2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7118e1>>.

CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **What is viral hepatitis?** 2020. Acesso em 09/05/2022. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/hepatitis/abc/index.htm>>.

ECDC – EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children**. [s.l.: s.n.]. 2022. Acesso em 09/05/2022. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-20220420-218-erratum.pdf>>.

GLOBO.COM. **Brasil investiga casos suspeitos de um tipo de hepatite aguda infantil**. 2022. Acesso em 09/05/2022. Disponível em: <<https://g1.globo.com/jornal-nacional/noticia/2022/05/07/brasil-investiga-casos-suspeitos-de-um-tipo-de-hepatite-aguda-infantil.ghtml>>.

INSTITUTO BUTANTAN. **Entenda o que é a hepatite misteriosa em crianças, seus sintomas e por que ela é perigosa**. 2022. Acesso em 09/05/2022. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/entenda-o-que-e-a-hepatite-misteriosa-em-criancas-seus-sintomas-e-por-que-ela-e-perigosa>>.

MENEZES, M. **No Dia Mundial das Hepatites, pesquisadoras destacam importância do diagnóstico precoce**. 2021. Acesso em 09/05/2022. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/dia-mundial-das-hepatites-pesquisadoras-destacam-importancia-do-diagnostico-precoce>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **A, B, C, D, E de Hepatites para Comunicadores**. 1a ed. Brasília: [s.n.]. 2005. Acesso em 10/05/2022. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites_abcde.pdf>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Comunicação de risco Rede CIEVS**. [s.l.: s.n.]. 2022. Acesso em 09/05/2022. Disponível em: <[https://www.crmpr.org.br/uploadAddress/Comunicacao-de-Risco-05-Casos-de-hepatite-aguda-grave-de-etilogia-desconhecida-em-criancas-\(1\)\[5286\].pdf](https://www.crmpr.org.br/uploadAddress/Comunicacao-de-Risco-05-Casos-de-hepatite-aguda-grave-de-etilogia-desconhecida-em-criancas-(1)[5286].pdf)>.

OPAS – ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Hepatite aguda grave de causa desconhecida em crianças**. [s.l.: s.n.]. 2022a. Acesso em 09/05/2022. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/documentos/hepatite-aguda-grave-causa-desconhecida-em-criancas-29-abril-2022>>.

OPAS – ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Perguntas e respostas : hepatite aguda grave em crianças**. 2022b. Acesso em 09/05/2022. Disponível em:
<<https://www.paho.org/pt/noticias/3-5-2022-perguntas-e-respostas-hepatite-aguda-grave-em-criancas>>.

PREFEITURA DE SÃO PAULO. **nº 02 SE 17| Alerta Hepatite Aguda de Etiologia Desconhecida 25_ABR_22**. [s.l: s.n.]. 2022. Acesso em 09/05/2022. Disponível em:
<https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/alerta_hepatite_aguda_etiologia_desconhecida_02_SE_17_25_ABR_2022.pdf>.

RIO DE JANEIRO. **Secretaria de Estado de Saúde emite alerta sobre hepatite aguda grave em crianças**. 2022. Acesso em 09/05/2022. Disponível em:
<<https://www.saude.rj.gov.br/noticias/2022/05/secretaria-de-estado-de-saude-emite-alerta-sobre-hepatite-aguda-grave-em-criancas>>.

SANTA CATARINA. **Nota de Alerta no 07/2022 – CIEVS/DIVE/LACEN/SUV/SES/SC - Assunto: CASOS DE HEPATITE AGUDA DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA**. [s.l: s.n.]. 2022. Acesso em 09/05/2022. Disponível em:
<<https://www.dive.sc.gov.br/phocadownload/notas-alerta/notas-alerta-2022/NA07.pdf>>.

UKHSA – UNITED KINGDOM HEALTH SECURITY AGENCY. **Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England Technical briefing 2**. [s.l: s.n.]. 2022. Acesso em 09/05/2022. Disponível em:
<https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1073704/acute-hepatitis-technical-briefing-2.pdf>.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children**. 2022. Acesso em 09/05/2022. Disponível em:
<<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>>.