

HEPATITE AGUDA E GRAVE DE ORIGEM DESCONHECIDA EM CRIANÇAS

Sergio Surugi de Siqueira¹, Mauren Isfer Anghebem²

¹ Farmacêutico – Universidade Federal do Paraná; Doutor em Ciências Biológicas com ênfase em Fisiologia - Pontifícia Universidade Católica de Chile; Pesquisador visitante no Pellegrino Center for Clinical Bioethics da Georgetown University – USA; Professor Colaborador no Programa de Pós Graduação em Bioética da Escola de Medicina e Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica do Paraná; Membro externo do PAHOERC- Comitê de Revisão Ética da Organização Pan-Americana de Saúde.

² Farmacêutica – Pontifícia Universidade Católica do Paraná; Doutora em Ciências Farmacêuticas com ênfase em Análises Clínicas - Universidade Federal do Paraná; Professora do Departamento de Análises Clínicas da Universidade Federal do Paraná; Professora Adjunta da Escola de Medicina e Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Qualquer vírus que causar hepatite aguda pode levar a um quadro de falência hepática e morte. Esses vírus podem ser classificados em duas categorias: vírus hepatotróficos, que afetam especificamente o fígado, como os vírus da hepatite A, B, C, D, E, G, TT e SEN ¹; e aqueles que afetam o fígado de forma secundária a infecção disseminada, como os vírus Epstein Barr, citomegalovírus, varicela zoster, herpes simplex, rubéola, febre amarela, Coxsackie, Parvovirus B19 e adenovírus. ²⁻⁴

Os adenovírus humanos, HAdV (do inglês, *Human Adenovirus*), são vírus de DNA de cadeia dupla, não envelopados, pertencentes à família *Adenoviridae*, e são transmitidos pelo contato direto ou pelo ar. ⁵ Mais de 60 sorotipos de HAdV já foram identificados e agrupados em sete espécies (HAdV-A a HAdV-G) com base em suas características biológicas e genéticas. Os HAdV podem causar doenças respiratórias, gastroenterite, conjuntivite, cistite, doenças neurológicas e hepatites. Muitas espécies de HAdV têm sido associadas à diarreia aguda. A espécie F está especificamente implicada na gastroenterite. O sorotipo 41 do HAdV, que pertence à espécie F (HAdV-F41), foi relatado como o sorotipo prevalente na gastroenterite aguda em crianças e estima-se que seja responsável por até 20% dos casos de diarreia em crianças, sendo o segundo agente etiológico mais comum após o rotavírus. ⁶

No início de abril de 2022, foram notificados 10 casos de hepatite aguda grave de origem desconhecida em crianças saudáveis com menos de 10 anos de idade na região central da Escócia. Rapidamente os números aumentaram e, até agora, 191 casos já foram identificados em toda a

Europa, Estados Unidos, Israel e Japão. Destes, 17 crianças necessitaram de transplante de fígado e uma morreu. Assim, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), o Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) emitiram um alerta sobre uma hepatite aguda grave de origem desconhecida em crianças.⁷⁻⁹

Ainda não se confirmou a etiologia da doença, mas há indícios de que se trate de infecção pelo HAdV-F41, conhecido por causar quadros de diarreia aguda autolimitada em crianças¹⁰⁻¹².

Embora já tenham sido reportados casos de hepatite causada por adenovírus em crianças, tanto nas saudáveis como nas imunocomprometidas,^{3,13} até então não havia relatos de crianças saudáveis apresentando quadros de hepatite aguda grave causada pelo HAdV-F41.⁹

Aventou-se a hipótese da vacina contra COVID-19 ser a causa da hepatite aguda grave nas crianças, mas, segundo relatório da OMS, a maioria das crianças acometidas por esta doença não havia recebido qualquer vacina contra a COVID-19. Portanto, nenhum vínculo com a vacina COVID-19 foi estabelecido.⁹

Vigilância Epidemiológica no Brasil

Em 05 de maio de 2022, foi emitido uma Comunicação de Risco pela Rede CIEVS (Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde) do Ministério da Saúde (MS), sobre casos prováveis de hepatite aguda de etiologia desconhecida em investigação no Brasil.¹⁴

A Comunicação de Risco tem como objetivo apoiar na divulgação rápida e eficaz de conhecimentos às populações, parceiros e partes intervenientes possibilitando o acesso às informações fidedignas que possam apoiar nos diálogos para tomada de medidas de proteção e controle em situações de emergência em saúde pública.

Até o dia 05 de maio de 2022, foram notificados ao CIEVS 07 casos prováveis de hepatite aguda de etiologia desconhecida, distribuídos no Rio de Janeiro (4) e no Paraná (3), que seguem em investigação junto às vigilâncias epidemiológicas.¹⁴

No Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde para a investigação de eventos de saúde pública relacionados a hepatite aguda de etiologia desconhecida, que atendam a definição de caso*, é coletar amostras de sangue, swab nasal e fezes, conforme sumarizado na Figura 1.

<p>* Definição de caso segundo o MS:</p> <p><u>Provável:</u></p> <p>a) Crianças/adolescentes, menores de 17 anos, com quadro de hepatite aguda* (não hepA-E) caracterizada pelo aumento de transaminase sérica, aspartato aminotransferase (AST) e/ou alanina aminotransferase (ALT) > 500 UI/L (AST ou ALT) diagnosticadas a partir do dia 20 de abril de 2022.</p> <p>b) Crianças/adolescentes menores de 17 anos com quadro de hepatite aguda (não hepA-E) 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.</p> <p><u>Contato de Caso Provável:</u></p> <p>a) Indivíduo com hepatite aguda (não hepA-E) de qualquer idade que seja um contato próximo de um outro caso provável desde 20 de abril de 2022.</p>		
---	--	--

Figura 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	<p>→ 60mL ^(a) de amostra de sangue total (tubo sem anticoagulante) - identificar (NOME PACIENTE, DATA DE NASCIMENTO, NOME DA MÃE, DATA E HORA DA COLETA, MATERIAL, MUNICÍPIO).</p> <p>→ 1 a 5mL ^(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).</p> <p>- Manter todos os tubos em geladeira comum ou caixa de isopor com gelo falso e enviar 24 a 48 horas para o LACEN</p>	Hepatites virais, arboviroses, enterovírus, CMV, EBV, sorologia SARS CoV- 2 (para menores de 05 anos, não vacinados, com PCR swab nasal negativo)
Swab nasofaringe	<p>Coleta de 1 swab de orofaringe e 1 swab passado nas duas narinas. Manter os tubos com swab em geladeira comum ou caixa de isopor com gelo falso e enviar 24 a 48 horas para o LACEN.</p>	Adenovírus e SARS CoV-2
Fezes	<p>Fezes in natura ^(b), colocar em frasco estéril, boca larga, com tampa rosqueada. Fazer coleta de uma segunda amostra 24h após a primeira. Na impossibilidade de se obter as fezes, utilize o swab retal.</p> <p>- Manter o frasco em geladeira comum ou caixa de isopor com gelo falso e enviar 24 a 48 horas para o LACEN.</p>	Adenovírus, Norovírus e Enterovírus.

Fonte: CIEVS.¹⁴

No momento, é importante ter prudência e evitar as fake news que já começaram a associar estes casos de hepatite aguda grave de origem desconhecida em crianças à vacinação contra a COVID-19.

Referências

1. Reshetnyak, V. I., Karlovich, T. I. & Ilchenko, L. U. Hepatitis G virus. *World J. Gastroenterol.* **14**, 4725–34 (2008).
2. Rezende, I. M. *et al.* Late-relapsing hepatitis after yellow fever. *Viruses* **12**, 222 (2020).
3. Özbay Hoşnut, F., Canan, O., Özçay, F. & Bilezikçi, B. Adenovirus infection as possible cause of acute liver failure in a healthy child: A case report. *Turkish J. Gastroenterol.* **19**, 281–283 (2008).
4. Mogensen, T. H., Jensen, J. M. B., Hamilton-Dutoit, S. & Larsen, C. S. Chronic hepatitis caused by persistent parvovirus B19 infection. *BMC Infect. Dis.* **10**, 246 (2010).
5. Lion, T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin. Microbiol. Rev.* **27**, 441–62 (2014).
6. Li, P. *et al.* Circulation of HAdV-41 with diverse genome types and recombination in acute gastroenteritis among children in Shanghai /631/326/421 /631/326/325/2483 /45/23 article. *Sci. Rep.* **7**, 3548 (2017).
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children - 28 April 2022. *ECDC* <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children> (2022).
8. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Advisory: Recommendations for Adenovirus Testing and Reporting of Children with Acute Hepatitis of Unknown Etiology. (2022).
9. World Health Organization. Disease Outbreak News: Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. *WHO* (2022).
10. Lee, B., Damon, C. F. & Platts-Mills, J. A. Pediatric acute gastroenteritis associated with adenovirus 40/41 in low-income and middle-income countries. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **33**, 398–403 (2020).
11. Tahmasebi, R. *et al.* Viral gastroenteritis in Tocantins, Brazil: Characterizing the diversity of human adenovirus F through next-generation sequencing and bioinformatics. *J. Gen. Virol.* **101**, 1280–1288 (2021).
12. Chandra, P. *et al.* Genetic characterization and phylogenetic variations of human adenovirus-F strains circulating in eastern India during 2017–2020. *J. Med. Virol.* **93**, 6180–6190 (2021).
13. Rocholl, C., Gerber, K., Daly, J., Pavia, A. T. & Byington, C. L. Adenoviral infections in children: the impact of rapid diagnosis. *Pediatrics* **113**, e51-6 (2004).
14. Ministério da Saúde. *Comunicação de Risco Rede CIEVS - Número 5.* [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) (2022).