

# COMUNICAÇÃO DE RISCO

## REDE CIEVS

CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE|SES/MA NÚMERO 07| 26/05/2022

### **Apresentação:**

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

#### **Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão**

Tiago José Fernandes

#### **Secretaria Adjunta da Política de Atenção Primária e Vigilância em Saúde – SAPAPVS**

Waldeise Pereira

#### **Superintendência de Epidemiologia e Controle de Doenças**

Mayrlan Ribeiro Avelar

#### **Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde – CIEVS**

Jakeline Maria Trinta Rios

#### **Diretoria LACEN/MA**

Ana Karla Garreto

#### **Colaboração**

Apoiadores, Equipe CIEVS/MA e IST/AIDS



ESTADO DO MARANHÃO  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
SECRETARIA ADJUNTA DA POLÍTICA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA E VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE DOENÇAS  
CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - CIEVS  
Av. dos Holandeses, nº 3, Quadra 7, Calhau, Edifício Almere Office  
FONE: (98) 3194 6207 - SÃO LUÍS/MA – 65.071-380

## COMUNICAÇÃO DE RISCO

### HEPATITE AGUDA – ETIOLOGIA DESCONHECIDA

### ATUALIZAÇÃO

#### 1. Antecedentes

Em 28/04/2022 o CIEVS Maranhão através do clipping de notícias com utilização do EIOS (ferramenta utilizada pela Rede CIEVS para detecção de rumores), detectou notícia sobre casos de hepatite infantil de causa desconhecida. Os casos atingiram crianças e adolescentes entre 1 mês e 16 anos de idade. Dezesete crianças (aproximadamente 10%) necessitaram de transplante de fígado e uma morte foi relatada. De acordo com a OMS, o quadro clínico consiste em hepatite aguda (inflamação do fígado) com enzimas hepáticas acentuadamente elevadas. Muitos pacientes apresentaram sintomas gastrointestinais, incluindo dor abdominal, diarreia e vômitos antes da evolução para a hepatite aguda e icterícia. A maioria dos pacientes **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. Viagens internacionais para outros países com base nas informações atualmente disponíveis não foram identificados como fatores associados à doença.

Desde a identificação dos primeiros relatos da hepatite aguda de causa desconhecida no Reino Unido e Irlanda no dia 15 de abril, a OMS realiza a investigação dos casos.

#### 2. Cenário mundial

Até o momento, as informações disponíveis nas Redes de Hepatite e organizações clínicas, como a Associação Europeia para o Estudo do Fígado, a Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID) e a Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN), indicam que já foram notificados 614 casos em 30 países e Reino



ESTADO DO MARANHÃO  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
SECRETARIA ADJUNTA DA POLÍTICA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA E VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE DOENÇAS  
CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - CIEVS

Av. dos Holandeses, nº 3, Quadra 7, Calhau, Edifício Almere Office

FONE: (98) 3194 6207 - SÃO LUÍS/MA – 65.071-380

Unido, sendo 14 óbitos notificados na Irlanda (1), Indonésia (6), México (1), Palestina (1) e Estados Unidos (5).

A etiologia dos casos atuais de hepatite aguda permanece desconhecida e sob constante investigação. A OMS segue monitorando a situação de casos semelhantes em parceria com os Estados Membros e recomenda esforços conjuntos para identificar, investigar e comunicar casos potenciais.

### 3. Evento de saúde pública

O Ministério da Saúde do Brasil, através da Sala de Situação Nacional de Hepatites agudas de etiologia a esclarecer, elaborou **fichas de notificação**, requisição de exames e investigação de casos para o território nacional e estabeleceu a obrigatoriedade de notificação imediata, em até 24 horas, pelos profissionais de saúde de serviços públicos ou privados. Assim, as fichas estão disponíveis para registro desde 23 de maio de 2022, por meio do link:

<https://redcap.link/9054k821>

### 4. Cenário epidemiológico do Brasil

Até a presente data, foram notificados 81 casos ao CIEVS Nacional, permanecendo 68 (84,0%) em investigação (Tabela 1). Para a classificação posterior desses casos, ainda são aguardadas atualizações por parte dos notificantes. Ainda, por não atenderem à definição de caso estabelecida, 16,0% (n=13) dos casos foram descartados. Até o momento, nenhum caso foi classificado como suspeito ou provável.

**Tabela 1.** Classificação dos casos notificados de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes até 25/05/2022, Brasil. (n=81)

| Classificação dos casos notificados | n (%)     |
|-------------------------------------|-----------|
| Suspeito                            | 0 (-)     |
| Provável                            | 0 (-)     |
| Em investigação                     | 68 (84,0) |
| Descartado                          | 13 (16,0) |

Fonte: Rede CIEVS, até 25/05/2022, às 14h.

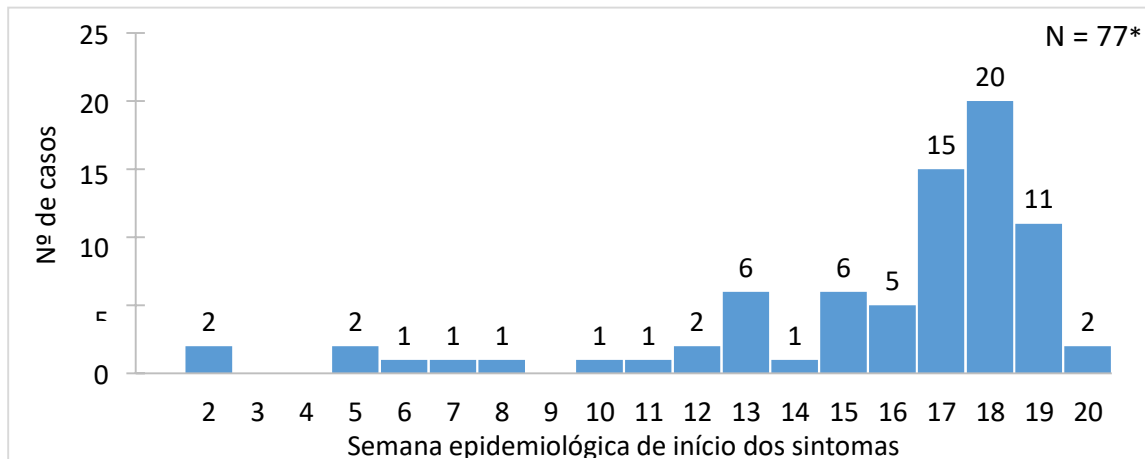


ESTADO DO MARANHÃO  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
SECRETARIA ADJUNTA DA POLÍTICA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA E VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE DOENÇAS  
CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - CIEVS  
Av. dos Holandeses, nº 3, Quadra 7, Calhau, Edifício Almere Office  
FONE: (98) 3194 6207 - SÃO LUÍS/MA – 65.071-380

Os casos notificados são provenientes de 16 Unidades Federativas (UF), sendo que São Paulo (n=27) e Minas Gerais (n=9) tiveram mais registros,

Considerando todas as notificações recebidas, a Figura 1 mostra que a semana epidemiológica (SE) com maior registro de início dos sintomas foi a 18 (01 a 07 de maio de 2022), que tem 20 registros.

**Figura 1.** Distribuição dos casos notificados de hepatite aguda grave de etiologia a esclarecer em crianças e adolescentes segundo data de início de sintomas, Brasil, 25/05/2022.



**Fonte:** Rede CIEVS, até 25/05/2022, às 14h. \*Aguardando informação sobre a data de início de sintomas de 4 casos

Os principais sinais e sintomas apresentados entre os casos que estão em investigação foram, febre (n=41), icterícia (n=38), dor abdominal (n=38) e vômito (n=36).

Para os exames priorizados para classificação de definição de caso, cabe informar que **ainda estão sendo aguardados resultados** para as Hepatites A, B, C, D e E, dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela.

## 5. Definição de caso provável

### 5.1 Caso suspeito

a) Crianças/adolescentes, menores de 17 anos, com quadro de hepatite



**ESTADO DO MARANHÃO**  
**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**  
**SECRETARIA ADJUNTA DA POLÍTICA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA E VIGILÂNCIA EM SAÚDE**  
**SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE DOENÇAS**  
**CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - CIEVS**  
Av. dos Holandeses, nº 3, Quadra 7, Calhau, Edifício Almere Office  
FONE: (98) 3194 6207 - SÃO LUÍS/MA – 65.071-380

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) caracterizada pelo aumento de transaminase sérica, aspartato transaminase (AST) e/ou alanina transaminase (ALT) > 500 UI/L diagnosticadas a partir do dia 20 de abril de 2022.

- b) Criança/adolescente menor de 17 anos com quadro de 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) 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.

## **5.2 Caso provável**

Caso suspeito e que tenha resultado negativo para Hepatite E.

## **5.3 Contato de Caso Provável**

Indivíduo com hepatite aguda (negativo para hepatites A, B, C, D, E 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.

**\*Sinais e sintomas de hepatite aguda:** mialgia, náusea, vômito, letargia, fadiga, febre, dor abdominal, diarreia, icterícia. Em casos graves, insuficiência hepática aguda com encefalopatia.



ESTADO DO MARANHÃO  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
SECRETARIA ADJUNTA DA POLÍTICA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA E VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE DOENÇAS  
CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - CIEVS  
Av. dos Holandeses, nº 3, Quadra 7, Calhau, Edifício Almere Office  
FONE: (98) 3194 6207 - SÃO LUÍS/MA – 65.071-380

**Obs.** No Guia de Vigilância Epidemiológica estão as definições de caso para Hepatites Virais A-E.

**\*\*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.

Os casos de hepatite aguda de etiologia desconhecida deverão ser notificados (conforme indicado no item 3.2.1), ainda que os resultados de testes diagnósticos para hepatite A-E estejam em espera, **SEMPRE** que os demais critérios forem atendidos.

#### 5.3.1 Notificação

Os casos prováveis de hepatite aguda de etiologia desconhecida conforme definição de caso devem ser notificados de forma **imediata, em até 24 horas**, por se tratarem de **eventos de saúde pública (ESP)**, conforme disposto na **Portaria nº 420, de 02 de março de 2022**. A notificação deve ser realizada imediatamente por todos os profissionais de saúde, públicos ou privados, conforme **Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976**, por meio do seguinte impresso na **ficha de notificação, requisição e investigação** : <https://redcap.link/k7yll3yv> (ferramenta de notificação para uso a partir de 24/05/22 ).

A notificação deverá ser enviada para o email do CIEVS ([cievs@saude.ma.gov.br](mailto:cievs@saude.ma.gov.br) ).



ESTADO DO MARANHÃO  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
SECRETARIA ADJUNTA DA POLÍTICA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA E VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE DOENÇAS  
CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - CIEVS  
Av. dos Holandeses, nº 3, Quadra 7, Calhau, Edifício Almere Office  
FONE: (98) 3194 6207 - SÃO LUÍS/MA – 65.071-380

**Na ficha de notificação deverá ser sinalizada a seguinte situação:**

- a) **Na opção 01:** Caso ou óbito suspeito de doença ou agravo de causa desconhecida (situação que será notificada).
- b) **Na opção 2:** Caso provável de hepatite aguda grave de etiologia desconhecida (Informe o evento a ser notificado).
- c) A **ficha** estará habilitada para a realização dos exames identificados como "Não realizado".
- Caso não possua todas as informações para requisição, poderá ser salva e continuidade posteriormente, para isso clique em "**SAVE RETURN LATER**".
- Após essa ação será disponibilizado um novo link para acesso a parte de requisição aberta para complementação.
- Utilize o novo link para continuar a edição das informações e para a iniciar a investigação.
- Após o preenchimento das informações de requisição será possível submeter clicando no **botão "SUBMIT"**.

**IMPORTANTE:**

A ficha de notificação deverá ser enviado cópia para o email do Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde - CIEVS/SES/MA

E-mail: [cievs@saude.ma.gov.br](mailto:cievs@saude.ma.gov.br)

Telefone: 3194 6207/9135 2692 (plantão)

**6. Investigação de caso provável**

A investigação de eventos de saúde pública relacionados a hepatite aguda de etiologia desconhecida, que atendam a definição de caso, deverá seguir o [fluxograma](#):



**ESTADO DO MARANHÃO**  
**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**  
**SECRETARIA ADJUNTA DA POLÍTICA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA E VIGILÂNCIA EM SAÚDE**  
**SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE DOENÇAS**  
**CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - CIEVS**  
Av. dos Holandeses, nº 3, Quadra 7, Calhau, Edifício Almere Office  
FONE: (98) 3194 6207 - SÃO LUÍS/MA – 65.071-380

- a) **Para a definição de caso** deverão ser coletadas as amostras de sangue, swab nasal e fezes conforme (Quadro 1).
- b) **Para Coleta:** As orientações de coleta, armazenamento, conservação e transporte das amostras (Anexo I);
- c) **Para pesquisa de agente etiológico:** A realização dos exames deverá seguir a ordem de pesquisa para os agentes etiológicos conforme (Figura 1);
- d) **Laboratório de referência:** As amostras clínicas deverão ser encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública do estado (LACEN/MA). Caso o LACEN não realize, deverá ser enviado para o Laboratório de Referência.

**Importante:**

As amostras com volume inferior ao preconizado deverão ser enviadas para o Laboratório de Referência pelo LACEN para que sejam realizadas as pesquisas de agente etiológico.

**Quadro 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 <b>(a)</b> 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 <b>(a)</b> de amostra de sangue total em tubo de hemograma (tubocom 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 gelofalso 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 | 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Adenovírus e SARS CoV-2                                                                                                                           |



**ESTADO DO MARANHÃO**  
**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**  
**SECRETARIA ADJUNTA DA POLÍTICA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA E VIGILÂNCIA EM SAÚDE**  
**SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE DOENÇAS**  
**CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - CIEVS**  
Av. dos Holandeses, nº 3, Quadra 7, Calhau, Edifício Almere Office  
FONE: (98) 3194 6207 - SÃO LUÍS/MA – 65.071-380

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                         |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Fezes</b> | Fezes in natura <b>(b)</b> , colocar em frasco estéril, boca larga, com tampa rosqueada. Fazer coleta de uma segunda amostra 24h após a primeira.<br><br>Na impossibilidade de se obter as fezes, utilize o swab retal.<br>- Manter o frasco em geladeira comum ou caixa de isopor com gelo falso e enviar 24 a 48 horas para o LACEN. | Adenovírus, Norovírus<br>e Enterovírus. |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|

**Fonte:** Adaptado de: <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children> ; <https://www.gov.uk/government/news/increase-in-hepatitis-liver-inflammation-cases-in-children-under-investigation>

**Nota:**

(a) Caso não seja possível obter o volume total recomendado, respeitar o limite máximo de **2,5 a 3mL por Kg de peso em 24 horas**, considerando condição clínica do paciente e as coletas para outros exames feitas no período;

(b) Para a coleta de fezes *in natura* não se deve utilizar fezes de fralda.

## **7. Recomendações**

### **7.1 À Vigilância epidemiológica**

- Se manter informada e monitorar a situação;
- Ficar atenta a casos com sintomatologias, tais como: gastrointestinais, incluindo dor abdominal, diarreia e vômitos e sinais de icterícia, que é a coloração amarelada dos olhos e da pele;
- Investigar todo caso notificado;
- Informar também ao Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em saúde – CIEVS/SES/MA quaisquer casos com sintomatologia suspeita.

### **7.2 Recomendações de Atenção Primária**

- Fazer busca ativa para orientar os pais a manterem as vacinas das crianças em dia;
- Orientar as comunidades para tomar medidas preventivas, como a higiene das mãos, evitar pessoas doentes, cobrir a boca e o nariz ao tossir e espirrar, e evitar tocar olhos, nariz e boca;
- Informar a Vigilância Epidemiológica local, quaisquer casos com sintomatologia suspeita;
- Orientar os pais a ficarem atentos aos sintomas, como diarreia ou vômito, e principalmente se houver sinais de icterícia, que é a coloração amarelada dos olhos e da pele;



ESTADO DO MARANHÃO  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
SECRETARIA ADJUNTA DA POLÍTICA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA E VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE DOENÇAS  
CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - CIEVS  
Av. dos Holandeses, nº 3, Quadra 7, Calhau, Edifício Almere Office  
FONE: (98) 3194 6207 - SÃO LUÍS/MA – 65.071-380

- Orientar os pais a buscar atendimento médico prontamente nas situações de sintomatologia suspeita.

### 7.3 Às unidades de saúde ambulatoriais e hospitalares

- Aos médicos e autoridades de saúde pública para estar atentos a casos similares durante os atendimentos;
- É importante que sejam realizados testes de sangue, soro, urina, fezes e amostras respiratórias em casos de sintomatologia suspeita para diagnósticos diferenciais;
- Orientar os profissionais de saúde a utilizarem equipamentos de proteção individual - EPI em atendimentos de pacientes com sintomatologia suspeita;
- Informar a Vigilância Epidemiológica local quaisquer casos com sintomatologia suspeita;
- Controlar e estabilizar o paciente se o caso sintomático suspeito for grave.

### 7.4 Ao LACEN/MA

- Orientar a rede de laboratórios públicos e privados a guardar amostras para eventuais novos exames;
- Receber as amostras de casos prováveis para análise laboratorial.

### Ações realizadas:

- Utilização do EIOS como ferramenta de notificação sobre o evento;
- Elaboração de Comunicação de risco;
- Comunicação a Superintendência de Vigilância Sanitária Estadual;
- Aguardando maiores esclarecimentos do Ministério da Saúde e OPAS/OMS;
- Programação de reunião do Comitê de Monitoramento de Eventos – CME para discussão e alerta aos profissionais de saúde das demais áreas técnicas;
- Realização de CME;



ESTADO DO MARANHÃO  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
SECRETARIA ADJUNTA DA POLÍTICA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA E VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE DOENÇAS  
CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - CIEVS  
Av. dos Holandeses, nº 3, Quadra 7, Calhau, Edifício Almere Office  
FONE: (98) 3194 6207 - SÃO LUÍS/MA – 65.071-380

- Realização de Webnar com 100 participantes;
- Atualização de Comunicação de risco.

**Status:** Situação em acompanhamento pela Rede CIEVS/SES/MA

## CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE CIEVS/SES/MA

TEL. (98) 3194 6207/ 99135 2692 (Plantão)

E-mail: [cievs@saude.ma.gov.br](mailto:cievs@saude.ma.gov.br)

## Departamento de IST/AIDS – Coordenação das Hepatites Virais

Tel. (98) 3194 6224

E-mail: [aids@saude.ma.gov.br](mailto:aids@saude.ma.gov.br)

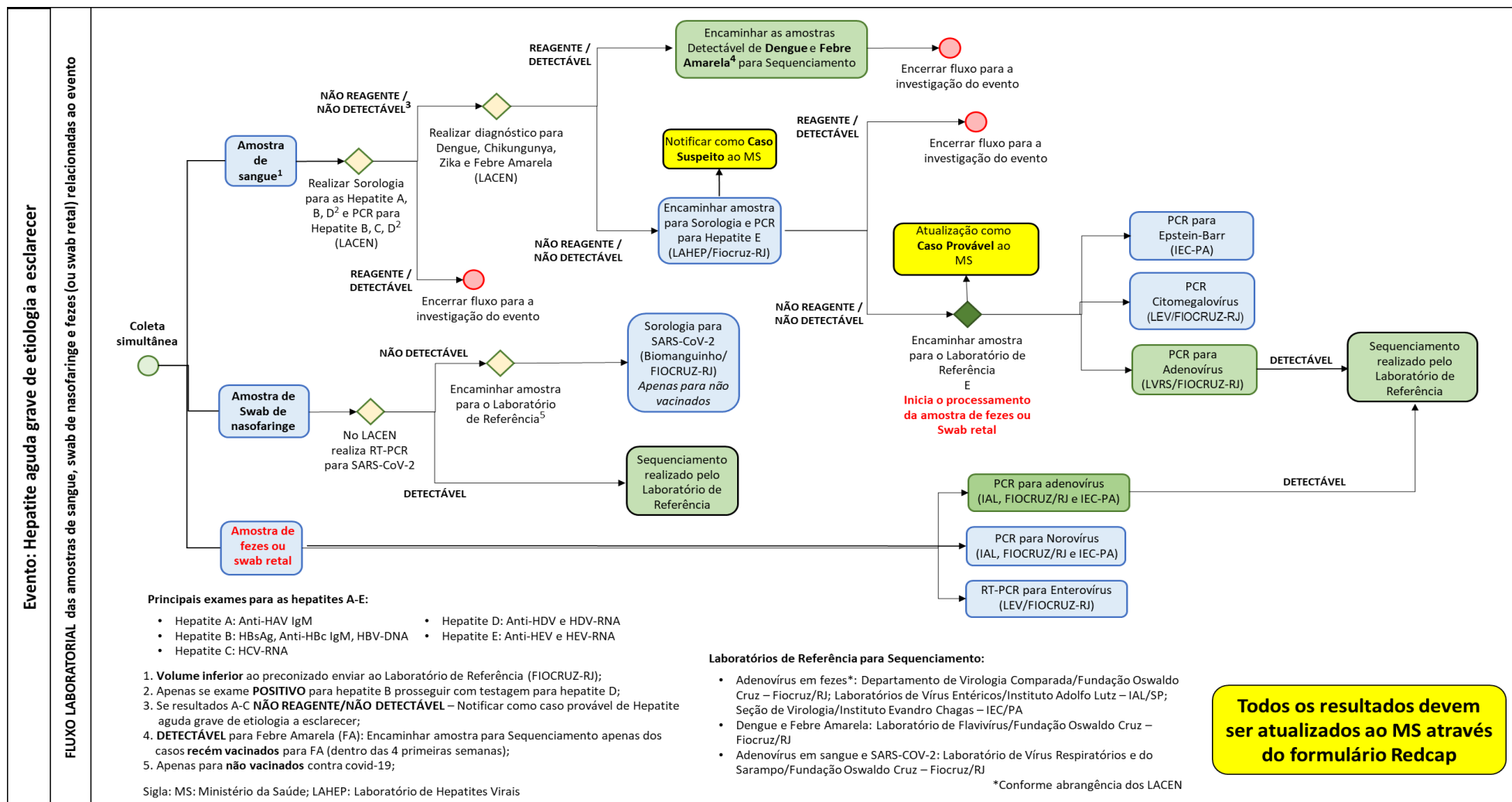


**ESTADO DO MARANHÃO**  
**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**  
**SECRETARIA ADJUNTA DA POLÍTICA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA E VIGILÂNCIA EM SAÚDE**  
**SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE DOENÇAS**  
**CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - CIEVS**  
Av. dos Holandeses, nº 3, Quadra 7, Calhau, Edifício Almere Office  
FONE: (98) 3194 6207 - SÃO LUÍS/MA – 65.071-380

## **8. Anexos**

- a) Anexo I:** Fluxograma de pesquisa para os agentes etiológicos
- b) Anexo II:** Orientações para coleta, armazenamento, conservação e transporte das amostras clínicas para o diagnóstico de casos prováveis de hepatite aguda de etiologia a esclarecer.

## a) Anexo I. Fluxograma de pesquisa para os agentes etiológicos



Fonte: Adaptado de: <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children>; e <https://www.gov.uk/government/news/increase-in-hepatitis-liver-inflammation-cases-in-children-under-investigation>

**b) Anexo II:** Orientações para coleta, armazenamento, conservação e transporte das amostras clínicas para o diagnóstico de casos prováveis de hepatite aguda de etiologia a esclarecer.

| Tipo de diagnóstico | Metodologia | Tipo de material               | Procedimento de coleta                                                 | Armazenamento e conservação                                                       | Acondicionamento e transporte                                                                   | Fluxo Laboratorial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------|-------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hepatite viral A    | Sorologia   | Soro (volume = 2ml)            | Coleta em tubo de poliestireno com tampa laranja ou vermelha.          | Refrigerar entre 2º a 8ºC por até 72 horas. Após esse prazo congelar a -20ºC.     | Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo reciclável ou gelo seco. | LACEN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Hepatite viral B    | Sorologia   | Soro (volume = 2ml)            | Coleta em tubo de poliestireno com tampa laranja ou vermelha.          | Refrigerar entre 2º a 8ºC por até 72 horas. Após esse prazo congelar a -20ºC.     | Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo reciclável ou gelo seco. | LACEN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                     | RT-PCR      | Soro ou plasma (volume = 1 ml) | Coleta em tubo com ou sem anticoagulante.                              |                                                                                   |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Hepatite viral C    | RT-PCR      | Soro ou plasma (volume = 1 ml) | Coleta em tubo com ou sem anticoagulante.                              | Refrigerar entre 2º a 8ºC por até 72 horas. Após esse prazo congelar a -20ºC.     | Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo reciclável ou gelo seco. | LACEN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Hepatite viral D    | Sorologia   | Soro (volume = 2mL)            | Coleta em tubo de poliestireno com tampa laranja ou vermelha.          | Refrigerar entre 2º a 8ºC por até 72 horas. Após esse prazo congelar a -20ºC.     | Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo reciclável ou gelo seco. | Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) Instituto Oswaldo Cruz - IOC Laboratório de Hepatites Virais (LAHEP)<br>End.: Av. Brasil, 4365 - Pavilhão Helio e Peggy Pereira, Térreo - Manguinhos<br>CEP: 21040-360 - Rio de Janeiro/RJ.<br>Responsável: Livia Villar; Tel.: 21 2562-1751; E-mail: <a href="mailto:lvillar@ioc.fiocruz.br">lvillar@ioc.fiocruz.br</a> ; <a href="mailto:fcamello@gmail.com">fcamello@gmail.com</a> |
|                     | RT-PCR      | Soro ou plasma (volume = 1 ml) | Coleta em tubo com ou sem anticoagulante.                              |                                                                                   |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Hepatite viral E    | Sorologia   | Soro (volume = 2mL)            | Coleta em tubo de poliestireno com tampa laranja ou vermelha.          | Refrigerar entre 2º a 8ºC por até 72 horas. Após esse prazo congelar a -20ºC.     | Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo reciclável ou gelo seco. | Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) Instituto Oswaldo Cruz - IOC Laboratório de Hepatites Virais (LAHEP)<br>End.: Av. Brasil, 4365 - Pavilhão Helio e Peggy Pereira, Térreo - Manguinhos<br>CEP: 21040-360 - Rio de Janeiro/RJ.<br>Responsável: Livia Villar; Tel.: 21 2562-1751; E-mail: <a href="mailto:lvillar@ioc.fiocruz.br">lvillar@ioc.fiocruz.br</a> ; <a href="mailto:fcamello@gmail.com">fcamello@gmail.com</a> |
|                     | RT-PCR      | Soro ou plasma (volume = 1 ml) | Coleta em tubo com ou sem anticoagulante.                              |                                                                                   |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Enterovírus         | RT-PCR      | Fezes <i>in natura</i>         | Coletar uma amostra de 4 a 8 g em coletor universal, ~ 1/3 do coletor. | Congelar a -20C. Em ausência de freezer, conservar em geladeira por até 48 horas. | Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo reciclável ou gelo seco. | Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz/RJ - Laboratório de Enterovírus<br>Responsáveis: Edson Elias da Silva (chefe do laboratório) e Fernanda Burlandy (chefe substituta)                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Citomegalovírus     | PCR         | Soro                           | Soro= 2 ml em frasco plástico                                          |                                                                                   |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|              |                       |                      |                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|-----------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                       |                      |                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                      | End.: Av. Brasil, 4.365 – Manguinhos CEP: 21045-900 – Rio de Janeiro/RJ Pavilhão Hédio e Peggy Pereira, sala A 217 Tel.: (21) 2562-1804/1828/1734 E-mail: <a href="mailto:enterolb@ioc.fiocruz.br">enterolb@ioc.fiocruz.br</a> ; <a href="mailto:edson@ioc.fiocruz.br">edson@ioc.fiocruz.br</a> ; <a href="mailto:fburlandy@ioc.fiocruz.br">fburlandy@ioc.fiocruz.br</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Epstein-Barr | PCR                   | Plasma               | 1 ml de plasma.<br>Instruções: Coletar 4 mL de sangue total com EDTA, centrifugar em até 4 horas após a coleta (10 minutos, a aproximadamente 2200 g), retirar o plasma e armazenar em criotubo estéril.                   | Congelar a -20°C. Em ausência de freezer, conservar em geladeira por até 48 horas.                                                          | Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo seco.                                                                                         | Laboratório de Vírus Epstein-Barr/Seção de Virologia Responsável: Igor Brasil Costa End.: Rodovia BR 316 – km 07 – s./n., bairro: Levilândia CEP: 67030.000 – Ananindeua/PA Telefone: (91) 3214-2023 / 3214-2005 E-mail: <a href="mailto:igorcosta@iec.gov.br">igorcosta@iec.gov.br</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Adenovírus   | RT-PCR Sequenciamento | Plasma, Sangue total | Plasma = 2 ml em frasco plástico<br>Sangue total = coletar 2 ml em tubo com anticoagulante EDTA                                                                                                                            | Refrigerar por 24 h, até o transporte. Sem congelamento.                                                                                    | Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo seco.                                                                                         | Instituto Oswaldo Cruz – Fiocruz/RJ<br>Laboratório de Vírus Respiratórios e do Sarampo Responsável: Marilda Siqueira<br>End.: Av. Brasil, 4.365 – Manguinhos CEP: 21045-900 – Rio de Janeiro/RJ Tel.: (21) 2562-1778 E-mail: <a href="mailto:mmsiq@ioc.fiocruz.br">mmsiq@ioc.fiocruz.br</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|              |                       | Fezes ou swab retal  | Fezes in natura. Na impossibilidade de se obter as fezes, utilizar swab retal.<br>2 coletas na fase da doença. A 2ª amostra deve ser coletada 24 horas após a primeira.<br>Frasco estéril, boca larga, com tampa rosqueada | As amostras devem ser mantidas sob refrigeração e enviadas imediatamente ao laboratório (até 24 horas). Caso contrário, congelá-las a -20°C | As amostras devem ser acondicionadas em sacos plásticos, em caixa de transporte de amostra biológica contendo quantidade suficiente de gelo seco ou gelo reciclável. | Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz/RJ - Departamento de Virologia Comparada Responsável: Dr. Tulio Machado Fumian End.: Av. Brasil, 4.365 – Manguinhos CEP: 21045-900 – Rio de Janeiro/RJ Tel.: (21) 2562-1817 E-mail: <a href="mailto:tuliof@ioc.fiocruz.br">tuliof@ioc.fiocruz.br</a><br><br>Instituto Adolfo Lutz – IAL/SP Laboratórios de Vírus Entéricos Responsável: Dra. Rita de Cassia Compagnoli Carmona<br>End.: Av. Dr. Arnaldo, 355 Cerqueira César – São Paulo/SP CEP: 01246-000 Tel.: (11) 3068-2909<br>E-mail: <a href="mailto:rita.carmona@ial.sp.gov.br">rita.carmona@ial.sp.gov.br</a><br><br>Instituto Evandro Chagas – IEC Responsável: Luana Soares<br>End.: Rod. BR 316 – km 07 s./n., bairro: Levilândia CEP: 67030-000 – Ananindeua/PA |

|                                         |        |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------|--------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         |        |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                      | Tel.: (91) 3214-2016 E-mail:<br><a href="mailto:luana.soares@iec.gov.br">luana.soares@iec.gov.br</a> ;<br><a href="mailto:lu.farias.lf@gmail.com">lu.farias.lf@gmail.com</a><br>Obs: Conforme abrangência dos LACEN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Norovírus</b>                        | RT-PCR | Fezes ou <i>swab</i> retal | Fezes in natura. Na impossibilidade de se obter as fezes, utilizar <i>swab</i> retal.<br>2 coletas na fase da doença. A 2ª amostra deve ser coletada 24 horas após a primeira.<br>Frasco estéril, boca larga, com tampa rosqueada                                                         | As amostras devem ser mantidas sob refrigeração e enviadas imediatamente ao laboratório (até 24 horas). Caso contrário, congelá-las a -20°C                                                                                                                | As amostras devem ser acondicionadas em sacos plásticos, em caixa de transporte de amostra biológica contendo quantidade suficiente de gelo seco ou gelo reciclável. | Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz/RJ - Departamento de Virologia Comparada<br>Responsável: Dr. Tulio Machado Fumian End.: Av. Brasil, 4.365 – Manguinhos CEP: 21045-900 – Rio de Janeiro/RJ Tel.: (21) 2562-1817 E-mail: <a href="mailto:tuliofm@ioc.fiocruz.br">tuliofm@ioc.fiocruz.br</a> Instituto Adolfo Lutz – IAL/SP Laboratórios de Vírus Entéricos Responsável: Dra. Rita de Cassia Compagnoli Carmona End.: Av. Dr. Arnaldo, 355 Cerqueira César – São Paulo/SP CEP: 01246-000 Tel.: (11) 3068-2909 E-mail: <a href="mailto:rita.carmona@ial.sp.gov.br">rita.carmona@ial.sp.gov.br</a><br><br>Instituto Evandro Chagas – IEC Responsável: Luana Soares End.: Rod. BR 316 – km 07 s./n., bairro: Levilândia CEP: 67030-000 – Ananindeua/PA Tel.: (91) 3214-2016 E-mail: <a href="mailto:luana.soares@iec.gov.br">luana.soares@iec.gov.br</a> ; <a href="mailto:lu.farias.lf@gmail.com">lu.farias.lf@gmail.com</a><br>Obs: Conforme abrangência dos LACEN |
| <b>Dengue, Chikungunya e Zika vírus</b> | RT-PCR | Sangue, soro/plasma        | Coletar cerca de 5 ml (criança) e 10 ml (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, para obtenção do soro ou com EDTA para obtenção do plasma, sendo a coleta realizada até o 5º dia a partir do início dos sintomas. Alíquotas 2-3 ml do soro/plasma para realizar testes moleculares. | Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação.<br>Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48h; -20°C até 7 dias; após este período, manter a -70°C. | Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco ou, se possível, transportar em nitrogênio líquido.                     | RT-PCR e Sorologia: LACEN Sequenciamento de Dengue: Fiocruz/RJ Laboratório de Flavivírus da Fiocruz/RJ Responsável: Ana Bispo End.: Av. Brasil, 4.365 – Manguinhos CEP: 21040-900 – Rio de Janeiro/RJ Tel.: (21) 2562-1707 E-mail: <a href="mailto:abispo@ioc.fiocruz.br">abispo@ioc.fiocruz.br</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                      |                             |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|-----------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | Sorologias                  | Soro, líquido cefalorraquidiano (LCR). | Coletar cerca de 5 ml (criança) e 10 ml (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, sendo a 1ª coleta a partir do 6º dia do início dos sintomas e a 2ª coleta após 15 dias da 1ª coleta, exceto para NS-1, onde a amostra deverá ser coletada até o 6º dia após o início dos sintomas. Alíquotas 2-3 ml do soro para realizar testes sorológicos. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 ml (criança) e 3 ml (adulto) de líquido cefalorraquidiano (LCR). | Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48h; -20°C até 7 dias; após este período, manter a -70°C | Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Febre Amarela</b> | RT-PCR                      | Sangue, soro/plasma                    | Sangue ou plasma = coletar 3 ml em tubo com anticoagulante EDTA Soro = Coletar 5 ml de sangue sem anticoagulante entre 1 e 10 dias após o início dos sintomas. Separar no mínimo 3 mL de soropara PCR.                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sangue ou plasma = Refrigerar por 24 h, até o transporte. Sem congelamento. Soro = Tubo resistente à temperatura ultrabaixa (criotubo) capacidade de 2 mL com tampa de rosca e anel de vedação, devidamente identificado. Conservar em freezer a -70°C | Sangue ou plasma = Sob refrigeração em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo seco. Soro = Colocar em saco plástico individualizado dentro de uma canaleta identificada no botijão de nitrogênio líquido ou caixa de transporte de amostras biológicas com gelo seco | RT-PCR = LACEN<br>Sorologia – Caso não seja realizada no LACEN, enviar à Fiocruz/RJ<br><br>Sequenciamento: Fiocruz/RJ Laboratório de Flavivírus da Fiocruz/RJ<br>Responsável: Ana Bispo End.: Av. Brasil, 4.365 – Manguinhos CEP: 21040-900 – Rio de Janeiro/RJ<br>Tel.: (21) 2562-1707<br>E-mail: <a href="mailto:abispo@ioc.fiocruz.br">abispo@ioc.fiocruz.br</a> |
|                      | Sorologia                   | Soro                                   | Coletar o sangue sem anticoagulante a partir do 7º dia do início dos sintomas (e preferencialmente até 30 dias). Separar no mínimo 3 mL do soropara sorologia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tubo plástico estéril com tampa de rosca devidamente identificado e conservado em freezer a -20°C                                                                                                                                                      | Colocar a amostra em saco plástico individualizado dentro de outro saco plástico. Transportar em caixa de transporte de amostra biológica com gelo comum ou reciclável                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>SARS-COV-2</b>    | Biologia Molecular – RTqPCR | Secreção de nasofaringe                | Proceder à coleta de três swabs (um da orofaringe e dois outros, um de cada narina). Em seguida, inserir os swabs em um mesmo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Preferencialmente, armazenar a -70°C ou -20°C até 48 horas                                                                                                                                                                                             | Transporte deverá ser realizado em caixa de transporte de amostras biológicas com gelo seco.                                                                                                                                                                                     | SARS-COV-2 - LACEN<br>Adenovírus - Instituto Oswaldo Cruz – Fiocruz/RJ                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                   |           |      |                                                                                                    |                                                                  |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|-----------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |           |      | frasco contendo três mililitros de meio de transporte, fechar e identificar adequadamente o frasco |                                                                  |                                                                                                       | Sequenciamento SARS-COV-2 e adenovírus –<br>Fiocruz/RJ<br>Laboratório de Vírus Respiratórios e do Sarampo<br>Responsável: Marilda Siqueira<br>End.: Av. Brasil, 4.365 – Manguinhos CEP:<br>21045-900 – Rio de Janeiro/RJ Tel.: (21) 2562-<br>1778 E-mail: <a href="mailto:mmsig@ioc.fiocruz.br">mmsig@ioc.fiocruz.br</a> |
| <b>SARS-CoV-2</b> | Sorologia | Soro | Soro= 2 ml em frasco plástico                                                                      | Preferencialmente,<br>armazenar a -70°C ou -20°C<br>até 48 horas | Transporte deverá ser<br>realizado em caixa de<br>transporte de amostras<br>biológicas com gelo seco. | Plataforma de Alta Testagem- Bio<br>Manguinhos/Fiocruz/RJ<br>Dra. Maria Luiza Moreira<br>Tel.:21-99625-5375                                                                                                                                                                                                              |

## Referências

1. <https://canaltech.com.br/saude/casos-misteriosos-de-hepatite-em-criancas-tudo-o-que-se-sabe-ate-agora-215181/#:~:text=Segundo%20a%20OMS%2C%20o%20Reino,da%20pandemia%20de%20COVID%2D19>
2. Hepatite aguda grave de causa desconhecida em crianças. Organização Pan-Americana da Saúde. [www.paho.org](http://www.paho.org). OPAS/OMS, 2022
3. <https://www.paho.org/pt/noticias/3-5-2022-perguntas-e-respostas-hepatite-aguda-grave-em-criancas>
4. <https://noticias.r7.com/saude/argentina-confirma-primeiro-caso-na-america-latina-de-hepatite-misteriosa-em-crianca-05052022>
5. Ferramenta EIOS. plataforma [Epidemic Intelligence from Open Sources](#)
6. European Center for Disease Prevention and Control, Stockholm, 2022. RAPID RISKASSESSMENT Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children, 28April 2022. Acessado em 03/05/2022. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA20220420-218-erratum.pdf>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico], 5. ed.; Brasília, Ministério da Saúde, 2021. 1.126 p.: il. Modo de acesso: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_5ed.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed.pdf)
8. BRASIL. Portaria nº 420, de 02 de março de 2022.
9. BRASIL. Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976.