



FEBRE AMARELA EM PACIENTES ADULTOS

MANEJO IMEDIATO DAS FORMAS CLÍNICAS

19/01/2018

Autores: Dr. Antonio Carlos de Albuquerque Bandeira (Coordenador do Comitê de Arboviroses)
Dr. José David Urbaéz Brito (Coordenador de Comunicação)
Dra. Lessandra Michelin R. Nunes Vieira (Coordenadora do Comitê de Imunizações)

Colaboradores: Dr. Carlos E. Ferreira Starling (Comitê de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde)
Dr. Edson Abdala (Coordenador do Comitê de Infecções em Transplantes)
Dra. Helena Andrade Z. Brígido (Comitê de Arboviroses)
Dr. Julival Ribeiro (Comitê de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde)
Dr. Leonardo Weissmann (Assessor da Presidência da SBI)
Dra. Priscila Rosalba Domingos de Oliveira (Atendimento à População)
Dra. Raquel Silveira Bello Stucchi (Comitê de Infecções em Transplantes)
Dr. Sergio Cimerman (Presidente da SBI)

Agradecimento especial: Prof. Pedro Luiz Tauil (Universidade de Brasília)

A febre amarela (FA) é uma doença viral aguda causada pelo vírus da febre amarela (gênero *Flavivirus*), que é transmitida, no seu ciclo silvestre, por mosquitos do gênero *Haemagogus* ou *Sabethes*, e, no seu ciclo urbano, por mosquitos *Aedes aegypti*. Ela é endêmica em regiões tropicais e atinge 47 países da África e da América do Sul e Central; epidemiologicamente, mais de 90% dos casos e óbitos pela doença ocorrem na África¹. Essa infecção foi responsável por cerca de 5.000 a 300.000 casos graves e entre 19.000-180.000 mortes na África em 2013².

As vacinas atuais contra a febre amarela são vivas atenuadas, fabricadas a partir de duas cepas virais 17D. Uma dose padrão de 0,5 mL é altamente eficaz. Aproximadamente, 97,5% das



peessoas vacinadas apresentarão desenvolvimento de níveis protetores de anticorpos e proteção por toda a vida³. Em situações epidêmicas, há grande pressão para uso das reservas de vacina. Em 2016, as reservas de 6 milhões de doses tiveram de ser reabastecidas várias vezes, devido à vacinação em massa contra o surto em Angola e na República Democrática do Congo, o que levou ao uso de quase 30 milhões de doses da vacina⁴.

As manifestações clínicas da febre amarela podem variar desde quadros inaparentes, oligossintomáticos, até formas fulminantes. A doença pode apresentar-se de forma bifásica, com um período de 24 a 48 horas de melhora ou remissão parcial dos sintomas, para retornar com sintomas progressivamente mais graves. Na forma leve, o paciente apresenta-se febril (temperatura acima de 37,8°C), com cefaleia retro-orbitária, dores musculares, calafrios, náuseas ou tonturas. Progredindo em termos de gravidade, na forma moderada, o paciente pode apresentar-se, além dos sintomas relatados na forma leve, com icterícia, aumento das aminotransferases e de bilirrubinas, e sangramentos menores, tais como epistaxes ou gengivorragias.

Na forma grave, somam-se aos sintomas da forma moderada, a dor abdominal, sangramentos mais intensos, complicações extra-hepáticas tais como disfunção renal, com oligúria; alterações neurológicas, caracterizadas por letargia, confusão ou agitação mental; além de comprometimento hemodinâmico com hipotensão arterial, podendo evoluir rapidamente para o óbito. Alterações laboratoriais caracterizam-se por plaquetopenia, elevação das aminotransferases (usualmente com valores acima de 1.000 UI/L, podendo chegar a mais de 20.000 UI/L). As aminotransferases podem apresentar comportamento com AST (TGO) maior do que a ALT (TGP); a queda abrupta pode implicar mau prognóstico e risco de morte. Espera-se aumento das bilirrubinas frequentemente em níveis acima de 10 g/dL, com predomínio de bilirrubinas diretas. O tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada estão alargados, com aumento dos produtos de degradação da fibrina. O leucograma pode variar, com aumento leucométrico em situações relacionadas à gravidade do quadro ou à infecção bacteriana secundária. CPK pode elevar-se, podendo atingir valores acima de 1.000 UI/L. Proteína C reativa geralmente não supera 50 mg/L na ausência de complicações bacterianas secundárias, como pneumonia associada a ventilação mecânica ou outra infecção nosocomial. No exame anatomopatológico do fígado, há necrose multilobular severa e necrose panlobular.



CONDUTAS / PROCEDIMENTOS

A. Quando suspeitar de caso de febre amarela?

1. Paciente sem história de vacinação para febre amarela;
2. Paciente reside ou esteve nos últimos 15 dias em localidade com registros de circulação do vírus da febre amarela (casos em primatas não-humanos ou em humanos);
3. Paciente apresenta sintomas compatíveis com FA, tais como febre de início súbito ($>37,8^{\circ}\text{C}$), cefaleia retro-orbitária, mal estar, mialgias, calafrios, tonturas, dor lombar, sem *rash* cutâneo aparente;
4. Na evolução do quadro clínico, o paciente desenvolve icterícia, náuseas, vômitos, podendo ou não manifestar sangramentos (hemorragia conjuntival, epistaxes, gengivorragia, hematêmese, hemoptise).

B. Como proceder no caso suspeito?

1. Considere e trate o paciente como caso incidente provável de febre amarela;
2. Notificar imediatamente o caso suspeito, comunicando por telefone, fax ou e-mail às autoridades (centros de vigilância epidemiológica das secretarias de saúde dos estados e municípios);
3. Solicite os exames inespecíficos e veja como proceder para enviar as amostras para confirmação do caso;
4. Avalie a necessidade ou não de internação;
5. Atue, enquanto equipe multidisciplinar, buscando integrar o apoio da administração e do conjunto de profissionais;
6. Uso de precauções padrão;
7. Mantenha a investigação de diagnósticos diferenciais: malária, hepatites virais, leptospiroses, outras arboviroses, doenças exantemáticas virais etc.



C. Quais pacientes devem ser internados?

Deve ser internado o paciente que apresentar pelo menos uma das seguintes condições:

- Piora clínica dos sinais e sintomas;
- Dor abdominal intensa;
- Hemorragias (gengivorragia, epistaxes, hematêmese, hemoptise);
- Elevação de aminotransferases (acima de 10 vezes o valor de referência);
- Icterícia;
- Alterações no coagulograma, com aumento nos TP ou TTPA;
- Diminuição da diurese;
- Alterações respiratórias;
- Alterações neurológicas;
- Alterações hemodinâmicas.

D. Qual a conduta do paciente em acompanhamento ambulatorial, com formas clínicas não severas de febre amarela?

1. Orientar hidratação oral na dose de 60 mL/kg/dia. Em caso de impossibilidade da hidratação por via oral, utilizar 30 mL/kg/dia de cristaloides (soro fisiológico 0,9% ou Ringer lactato) por via venosa;
2. Prescrever sintomáticos:
 - Não usar o ácido acetilsalicílico (AAS) e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs);
 - Evite o uso do paracetamol, dando prioridade ao uso da dipirona por via oral;
 - No caso de necessidade uso de paracetamol (alergia a dipirona), não prescrever doses superiores a 3 gramas por dia. Medidas de resfriamento físico para a diminuição da temperatura corporal podem ser usadas;
3. Solicitar exames laboratoriais: hemograma, coagulograma (TAP, TTPA), AST (TGO), ALT (TGP), bilirrubinas, ureia, creatinina, sódio, potássio, urina tipo I (sumário de urina ou EAS). Repetir a cada 24 horas;



4. Manter o paciente em observação clínica e laboratorial pelo período de 7 a 10 dias. Realizar busca ativa em caso de não comparecimento do paciente para reavaliação no período máximo de 24 horas.

E. Qual a conduta em caso de internação?

1. Medidas gerais:

- Internar o paciente em unidade crítica (semi-intensiva ou UTI, na dependência da organização da unidade), se alteração do nível de consciência, hipotensão arterial, desconforto respiratório, alteração da coagulação, oligúria, sangramentos significativos ou outros critérios de gravidade baseados no protocolo institucional;
- Manter cabeceira elevada entre 30 e 45°;
- Verificar a necessidade de profilaxia de trombose venosa profunda, que deverá ser ponderada pelos resultados do coagulograma e contagem de plaquetas, com o uso de heparina não-fractionada;
- Avaliar a glicemia capilar. Se resultado menor que 70 mg/dL, corrigir e monitorar até atingir níveis acima de 80 mg/dL;
- Preferencialmente, evitar o uso de paracetamol para controle da temperatura corporal. Utilize dipirona por via endovenosa, se temperatura axilar > 38°C;
- Realizar medidas de prevenção de lesão por pressão, com mudança de decúbito a cada 3 ou 4 horas;
- Monitorizar de forma não invasiva o paciente, com controle dos parâmetros vitais de forma contínua;
- Solicitar hemograma, VHS, proteína C reativa, sódio, potássio, ureia, creatinina, TGO, TGP, bilirrubinas totais e frações, gama-GT, TP, TTPA, produtos de degradação da fibrina (se disponível), lactato (arterial ou venoso), gasometria arterial, hemoculturas, CPK, e outros exames que possam constar do protocolo institucional;

- Proceder à coleta de exames para confirmação do diagnóstico específico, pela detecção do vírus em amostras clínicas (sangue e/ou tecidos) ou de forma indireta pela detecção de anticorpos, conforme descrito na Tabela 1⁵.

Tabela 1 - Tipo de amostras e procedimentos para acondicionamento e transporte de amostras suspeitas de febre amarela

Exame	Amostra	Quantidade	Nº de amostras	Período de coleta	Coleta	Armazenamento e conservação	Transporte
Sorologia	Sangue total: punção venosa ou intracardíaca (óbitos)	Criança: 2-5 mL Adulto: 10 mL	1 ou 2	1ª Amostra: Após o 5º dias de início dos sintomas; 2ª Amostra: 14-21 dias após a coleta da 1ª amostra. Ou Amostra única: Após o 5º dias de início dos sintomas.	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca.	-20°C ou Freezer	Gelox ou Seco
Biologia Molecular (RT-PCR)	Sangue total: punção venosa ou intracardíaca (óbitos)	Criança: 2-5 mL Adulto: 10 mL	1	Até o 5º dia após início dos sintomas	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca.	-70°C	Nitrogênio Líquido
	Tecido: Fígado, rins, coração, baço, linfonodos. Obtenção da amostra por necropsia ou viscerotomia ou agulha de biópsia	Fragmento de 1 cm ³	1 fragmento de cada viscera	Logo após óbito, no máximo até 24 horas	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca, a fresco (sem adição de conservantes).	-70°C	Nitrogênio Líquido

continua

continuação

Exame	Amostra	Quantidade	Nº de amostras	Período de coleta	Coleta	Armazenamento e conservação	Transporte
Isolamento Viral	Sangue total: punção venosa ou intracardiaca (óbitos)	Criança: 2-5 mL Adulto: 10 mL	1	Até o 5º dia após início dos sintomas	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca.	-70°C	Nitrogênio Líquido
	Tecido: Fígado, rins, coração, baço, linfonodos. Obtenção da amostra por necropsia ou viscerotomia ou agulha de biópsia	Fragmento de 1 cm ³	1 fragmento de cada víscera	Logo após óbito, no máximo até 24 horas	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca, a fresco (sem adição de conservantes).	-70°C	Nitrogênio Líquido
Histopatologia / Imunohistoquímica	Tecido: Fígado, rins, coração, baço, linfonodos. Obtenção da amostra por necropsia ou viscerotomia ou agulha de biópsia	Fragmento de 1 cm ³	1 fragmento de cada víscera	Logo após óbito, no máximo até 12 horas	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca, com solução de formalina a 10% tamponada.	-20°C ou Freezer	Gelox ou Seco

2. Medidas relacionadas à manutenção hemodinâmica

São manifestações clínicas associadas à hipoperfusão orgânica na febre amarela:

Sistema nervoso central	Alterações do nível da consciência (alteração do sensorio, quadros confusionais, agitação, letargia).
Sistema cardiovascular	Hipotensão arterial, extremidades frias.
Pulmões	Desconforto respiratório (taquipneia, dispneia), hipóxia, hiper ou hipoventilação.
Pele	Pele pegajosa, fria, livedo reticular.
Fígado	Elevação de aminotransferases, aumento de bilirrubinas, alargamento dos tempos de coagulação.
Rins	Oligúria (débito urinário < 0,5 mL/Kg/h), elevação de escórias nitrogenadas, insuficiência renal aguda.
Sangue	Anemia, leucopenia ou leucocitose, plaquetopenia, VHS normal ou baixo, PCR em níveis geralmente < 50 mg/L.



Diante desse quadro, indica-se:

- Proceder a reposição volêmica com cristaloides entre 15-20 mL/kg por hora, podendo iniciar com infusão rápida em 20 minutos, se necessário;
- Iniciar aminas vasoativas, se pressão arterial média < 65 mmHg, ou de acordo com protocolo institucional;
- Proceder a intubação orotraqueal e uso de ventilação mecânica (VM) para os pacientes que apresentem alteração do estado mental (Escala de Coma de Glasgow – score menor que 8), ou quadro de insuficiência respiratória aguda (hipoventilação, SatO₂ < 90%, relação PaO₂/FiO₂ menor do que 250), ou por outros critérios institucionais que justifiquem o uso da VM;
- Avaliar a necessidade de transfusão de hemoderivados de acordo com orientações do protocolo institucional. Avalie o uso de concentrado de hemácias, se hemoglobina < 7,0 g/dL ou em níveis mais elevados, na dependência da condição clínica do paciente;
- Avaliar a transfusão de concentrado de plaquetas. Em geral, não há indicação de transfusão profilática de plaquetas na ausência de sangramentos significativos, mesmo com contagens plaquetárias abaixo de 20.000/mm³, uma vez que a transfusão não resulta geralmente em incremento plaquetário satisfatório. No entanto, em pacientes com sangramentos intensos, ou com plaquetopenia severa (< 20.000) e manifestações hemorrágicas, a transfusão plaquetária pode ser realizada e repetida até a cada 6 horas nos casos mais graves de sangramento ativo;
- Verificar a necessidade de utilização de plasma fresco nas seguintes situações:
 - ✓ Sangramentos ativos intensos em pacientes com atividade de protrombina (TP) <60% ou relação TTPA/Controle > 1,5.
 - ✓ Antes da realização de procedimentos invasivos em pacientes com sangramentos ativos e atividade de protrombina (TP) <60% ou relação TTPA/Controle > 1,5.
- Corrigir distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos.



3. Medidas relacionadas a complicações renais e neurológicas

- Iniciar diálise se houver disfunção renal que produza as seguintes condições clínicas:
 - ✓ Sobrecarga hídrica (congestão pulmonar, disfunção cardíaca);
 - ✓ Hipercalemia grave (concentração plasmática de potássio > 6,5 mEq/L) ou níveis de potássio em rápida elevação;
 - ✓ Sinais de uremia, tais como pericardite, encefalopatia ou declínio de estado mental de outro modo inexplicável;
 - ✓ Acidose metabólica grave (pH <7,1).
- Avaliar e graduar o comprometimento neurológico pela disfunção hepática aguda (encefalopatia hepática), através dos seguintes escores de gravidade:
 - ✓ Grau I: Modificações do comportamento, confusão mental leve, fala arrastada, mudanças no sono;
 - ✓ Grau II: Letargia, confusão moderada;
 - ✓ Grau III: Confusão mental acentuada (estupor), fala incoerente, mantém-se dormindo o tempo todo, mas pode ser acordado através de estímulos físicos;
 - ✓ Grau IV: Coma, não responsivo inclusive a estímulos dolorosos.

Em sinais de encefalopatia hepática, utilizar lactulose 30 a 45 mL, 2 a 4 tomadas por dia, por via oral ou enteral, com o objetivo de manter 3 a 5 evacuações diárias. Avaliar o uso de metronidazol (400 mg por via oral ou enteral, 3 tomadas diárias) ou vancomicina oral (125 mg por via oral ou enteral, 4 tomadas diárias), avaliando-se caso a caso.

- Iniciar antibioticoterapia de amplo espectro para tratamento de possíveis infecções bacterianas secundárias, de acordo com protocolo institucional e padrão de sensibilidade local;
- Considerar avaliação por grupo especializado em transplante hepático, caso o paciente apresente critérios de hepatite fulminante.



F. Quando dar alta ao paciente com quadro suspeito ou confirmado de febre amarela?

Quando o paciente apresentar todos os critérios relacionados:

1. Após dez dias de doença, para pacientes sem febre nas últimas 24 horas, com aspectos clínicos melhorados e exames laboratoriais com índices decrescentes das transaminases e estabilização das plaquetas OU após três dias sem febre independente do tempo de doença, com índices decrescentes das transaminases e estabilização das plaquetas;
2. Ausência de manifestações hemorrágicas, com normalização dos parâmetros de coagulação;
3. Retorno à normalidade da função renal;
4. Estabilidade hemodinâmica, sem necessidade de uso de drogas vasoativas;
5. Ausência de parâmetros de insuficiência respiratória;
6. Normalização do estado neurológico, sem manifestações de encefalopatia hepática.

G. Após a alta, quando o paciente deve retornar para consulta de acompanhamento ambulatorial e quais os exames de controle?

O retorno para revisão do quadro clínico deve ser em até 7 dias após a alta hospitalar. Realizar exames de controle: hemograma, AST (TGO), ALT (TGP), gama-GT, bilirrubinas totais e frações, TP, TTPA, sódio, potássio, ureia, creatinina.

Orientar, caso os sintomas voltem, retornar ao posto de atendimento.

Pode-se observar um período de convalescença de até oito semanas, com recuperação gradual das atividades habituais.



REFERÊNCIAS

1. WHO. Vaccines and vaccination against yellow fever: WHO Position Paper, June 2013. *Weekly Epidemiological Record*, v. 88, n. 27, p. 269-84, 2013.
2. GARSKE, T. et al. Yellow Fever in Africa: Estimating the Burden of Disease and Impact of Mass Vaccination from Outbreak and Serological Data. *PLoS Medicine*, v. 11, n. 5, p. e1001638, 2014.
3. JEAN, K. et al. A Meta-Analysis of Serological Response Associated with Yellow Fever Vaccination. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 95, n. 6, p. 1435-1439, 2016.
4. Timeline: Yellow fever outbreak 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/emergencies/yellow-fever/mediacentre/timeline/en/>>. Acesso em: 18 jan. 2018.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Febre amarela: guia para profissionais de saúde. Brasília, 2017. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/febre_amarela_guia_profissionais_saude.pdf>. Acesso em: 18 jan. 2017.

MANEJO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE FEBRE AMARELA

DEFINIR CASO SUSPEITO:
Paciente não vacinado; reside ou se deslocou para local com registro de casos nos últimos 15 dias; apresenta sintomas e sinais compatíveis: febre, cefaleia retro-orbitária, mal estar generalizado, mialgias, calafrios, tonturas, náuseas/vômitos, icterícia, sangramentos

NOTIFICAR

- Colher exames para diagnóstico específico e confirmação
- Colher AST, ALT, bilirrubinas, hemograma, ureia, creatinina, TAP, TTPA

VERIFICAR SE HÁ CRITÉRIOS PARA INTERNAÇÃO:

Piora clínica nas últimas horas; dor abdominal intensa; hemorragias; elevação de AST, ALT; icterícia; alterações no coagulograma; diminuição da diurese; alterações respiratórias, neurológicas ou hemodinâmicas

NÃO

SIM

SEGUIMENTO AMBULATORIAL

- Orientar hidratação oral na dose de 60 mL/kg/dia
- Medicamentos sintomáticos; evitar uso de AINEs e paracetamol
- Repetir AST, ALT, bilirrubinas, hemograma, ureia, creatinina, TAP, TTPA em 24 horas

VERIFICAR SE HÁ INDICAÇÃO DE INTERNAÇÃO EM UTI
Alteração do nível de consciência, hipotensão arterial, desconforto respiratório, alteração da coagulação, oligúria, sangramentos significativos ou outros critérios de gravidade pela instituição.

SIM

NÃO

INTERNAR EM LEITO DE ENFERMARIA

- Manter monitorização não invasiva
- Colher a cada 12 horas
AST, ALT, bilirrubinas, hemograma, ureia, creatinina, gama GT, CPK, TAP, TTPA
- Colher hemoculturas para diagnóstico diferencial
- Hidratação oral 60 ml/kg/dia ou endovenosa 30 mL/kg/dia com cristaloides

INTERNAR EM LEITO DE UTI

- Manter monitorização de parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios
- Reposição volêmica com cristaloides 15 a 20 mL/kg/hora
- Iniciar drogas vasoativas se pressão arterial média < 65 mmHg
- Iniciar ventilação mecânica se alteração importante do estado mental (score de Glasgow ≤ 8) ou insuficiência respiratória aguda
- Avaliar necessidade de transfusão de hemoderivados
- Transfundir plasma fresco se TP < 60% ou TTPA/controlado > 1,5 ou antes de procedimentos invasivos
- Corrigir distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos
- Considerar diálise se sobrecarga hídrica, hipercalemia grave, uremia ou acidose metabólica grave (pH < 7,1)
- Considerar avaliação do grupo especializado em transplante hepático se critérios de hepatite fulminante