

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MANUAL DE  
MANEJO CLÍNICO DA  
**FEBRE  
AMARELA**

BRÁSILIA – DF  
2020



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis

MANUAL DE  
MANEJO CLÍNICO DA  
**FEBRE  
AMARELA**

BRASÍLIA – DF  
2020



2020 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Sem Derivações 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: [www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs).

Tiragem: 1ª edição – 2020 – versão eletrônica

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis  
Coordenação Geral de Vigilância de Arboviroses  
SRTVN, Quadra 701, lote D, Edifício PO700, 6º andar  
CEP: 70719-040 – Brasília/DF  
Site: [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)  
E-mail: [arboviroses@saude.gov.br](mailto:arboviroses@saude.gov.br)

*Organização:*

Departamento de Imunização e Doenças  
Transmissíveis/SVS/MS

*Colaboração:*

Adelaide Maria Sales Bessa  
Agnaldo Soares Lima  
Alessandro Pecego Martins Romano  
Alice Song  
Amaro Nunes Duarte Neto  
Bruno Reis de Oliveira  
Carlos Frederico Campelo de Albuquerque e Melo  
Ceila Maria Sant'Ana Malaque  
Claudia Figueiredo Mello  
Conrado Lysandro Gomes  
Daniel Garkauskas Ramos  
Daniel Vitor Vasconcelos Santos  
Dario Ramalho  
Enrique Vazquez  
Érika Oliveira Santos  
Fabiano Romanholo Ferreira  
Fernando Avendanho  
Flávia Ribeiro Soares Cruzeiro  
Gabriela Miana de Mattos Paixão  
Geane Andrade Gerdson  
Ho Yeh Li  
Indiara Penido  
Jacqueline Viana de Carvalho  
João Paulo Toledo  
Juliana Chedid Nogared Rossi  
Karina Ribeiro Leite Jardim Cavalcante  
Kleber Giovanni Luz  
Leandro Guilherme Silva Ferreira  
Leandro Henrique Malta e Cunha  
Leonardo Soares Pereira  
Letícia Lemos Jardim

Livia Fulgêncio Cunha Melo  
Magno Barbosa  
Marcela Lencine Ferraz  
Marcelo Addas de Carvalho  
Marcelo Antonio Pascoal Xavier  
Maria Rita Dutra Teixeira  
Mariana Bertol Leal  
Mariana Gontijo de Brito  
Marília Santini de Oliveira  
Marluce Aparecida Assunção Oliveira  
Matheus Paula Cerroni  
Nara Lucia Carvalho da Silva  
Neimy Ramos de Oliveira  
Noely Fabiana Oliveira de Moura  
Omar Lopes Cançado Jr.  
Paula Ribeiro Villaça  
Priscila Murador  
Rafael Mello Galliez  
Ralcyon Francis Azevedo Teixeira  
Renata Eliane de Ávila  
Rodolfo Duarte Firmino  
Rodrigo Fabiano do Carmo Said  
Ruth Moreira Leite Samila Santana  
Samila Santana de Araújo  
Simone Lopes Oliveira Lemos  
Tania Marçal  
Thalita Motta Gago  
Thaysa Drummond  
Virginia Antunes Andrade Zambelli  
Vitor Almeida Borges  
Youko Nukui

*Diagramação:*

Assessoria Editorial/Nucom/GAB/SVS  
Milena Hernández Bendicho

*Fotos de capa:*

Freepik

*Normalização:*

Delano de Aquino Silva – Editora MS/CGDI

*Revisão:*

Khamila Silva – Editora MS/CGDI  
Tatiane Souza – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

---

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis.  
Manual de manejo clínico da febre amarela [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em  
Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis – Brasília : Ministério da Saúde, 2020.

Modo de acesso: World Wide Web: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_manejo\\_clinico\\_febre\\_amarela.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_manejo_clinico_febre_amarela.pdf)

ISBN 978-85-334-2818-8

1.Febre Amarela 2.Manejo Clínico 3.Vigilância Epidemiológica. I. Título

CDU 616.98:578.833(036)

---

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0029

*Título para indexação:*

Yellow fever clinical management guide

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ciclos epidemiológicos (silvestre e urbano) da febre amarela no Brasil .....	19
Figura 2 – Fisiopatologia da febre amarela.....	24
Figura 3 – Estágios de infecção por febre amarela, mostrando as principais características clínicas e laboratoriais da doença .....	28
Figura 4 – Fluxograma para manejo clínico da febre amarela.....	39
Figura 5 – Acompanhamento ambulatorial .....	46

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Orientações para coleta, acondicionamento e transporte de material para diagnóstico laboratorial da febre amarela .....	31
--	----

## SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO .....	7
1 INTRODUÇÃO .....	9
2 JUSTIFICATIVA .....	12
3 OBJETIVO .....	14
4 A DOENÇA .....	16
4.1 Características gerais.....	17
4.2 Agente etiológico .....	17
4.3 Vetores reservatórios .....	17
4.4 Hospedeiros.....	17
4.5 Modo de transmissão .....	18
4.6 Período de incubação.....	19
4.7 Período de transmissibilidade.....	20
4.8 Suscetibilidade e imunidade.....	20
4.9 Vigilância epidemiológica .....	20
4.9.1 Objetivos.....	20
4.9.2 Definição clássica de caso humano suspeito .....	20
4.9.3 Notificação.....	21
4.9.4 Investigação.....	21
5 FISIOPATOLOGIA .....	22
6 QUADRO CLÍNICO E CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS INESPECÍFICAS .....	25
7 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E DIFERENCIAL .....	29
8 MANEJO CLÍNICO.....	32
8.1 Definições de caso para o manejo clínico.....	33
8.1.1 Em área sem evidência de circulação viral.....	33
8.1.2 Em áreas de surto .....	33
8.2 Avaliação clínica inicial .....	33
8.3 Exames laboratoriais iniciais a serem solicitados .....	34
8.4 Classificação de risco .....	34
8.5 Manejo clínico forma leve em adultos.....	34
8.6 Manejo clínico – forma moderada em adultos.....	35
8.7 Manejo clínico – forma grave em adultos .....	36
8.8 Fluxograma para manejo clínico dos casos .....	39

9	CRITÉRIOS DE ALTA HOSPITALAR .....	40
	9.1 Icterícia persistente progressiva .....	41
10	SEGUIMENTO AMBULATORIAL .....	43
	10.1 Critérios para alta ambulatorial .....	45
	10.2 Complicações tardias .....	45
	10.2.1 Hepatite tardia .....	45
	REFERÊNCIAS .....	47
	ANEXOS .....	50
	Anexo A – Ficha Sinan – frente .....	50
	Anexo B – Ficha Sinan – verso .....	51
	Anexo C – Critérios de definição e classificação de Insuficiência Renal Aguda – IRA .....	52
	Anexo D – Transfusão de hemocomponentes .....	52

# APRESENTAÇÃO

No triênio de 2017 a 2019, vivemos, no Brasil, a maior epidemia de febre amarela desde a década de 40 do século anterior. Quando os primeiros casos começaram a ocorrer no nordeste de Minas Gerais, assustaram pela escala e, em especial, pela velocidade com que aquela doença estranha, ainda não identificada, se espalhava e matava. Vem daí a primeira experiência a ser compartilhada dessa vivência da epidemia: a febre amarela tem contornos dramáticos, tanto pela rapidez do ataque na população como pela velocidade em cada indivíduo. Não são infrequentes os relatos dos profissionais de saúde que conversavam com pacientes que entravam lúcidos no hospital e que estavam mortos algumas horas após. Essas equipes calejadas, acostumadas com pacientes que agravam quadros de comorbidades prévias indo a óbito, assustavam-se e comoviam-se com pacientes hígidos e jovens adoecendo e morrendo de uma maneira que parecia mais própria de um filme do que da vida real.

Para fazer frente à epidemia, foi necessário deslocar equipes a campo, mobilizar recursos, centralizar os pacientes, estabelecer parcerias e reorganizar fluxos, tudo isso capitaneado pela vigilância, que rapidamente compreendeu que havia ali uma emergência em saúde pública. Como parte desse esforço, era necessário que se construísse um protocolo de atendimento: afinal de contas, o que fazer quando a prevenção falhou e o paciente adoeceu? Não restam dúvidas de que a imunização é a ferramenta ideal nessa velha batalha contra a febre amarela, mas o que fica claro, depois destes últimos três anos, é que sempre haverá o indivíduo que, por diversas razões, não está protegido. Este manual é o herdeiro direto desse esforço.

Ocorre que, quando da construção deste documento, ficou também claro que o que havia com fartura era material teórico a respeito de prevenção e muito pouco a respeito do manejo da doença. Mais do que isso, a doença descrita em artigos e livros-texto não era exatamente a doença que se apresentava: não havia período de remissão, pacientes apresentavam icterícia progressiva semanas depois, sinal de Faget sem febre e assim por diante. Tampouco tínhamos pistas pra perguntas básicas de suporte clínico: deveríamos manejar aqueles pacientes como tendo algo semelhante à dengue ou à hepatite fulminante?

Coube a essas equipes envolvidas nesse contato algo inédito entre medicina moderna e a febre amarela, aprender com a doença e buscar formas de reduzir a letalidade assombrosa. O resultado desse trabalho, essencialmente empírico, foi uma enorme redução dessa letalidade, embora ainda muito elevada. Muito dessa resposta se deve a cooperação entre os centros de referência, o conhecimento não ficou estaque em um hospital, laboratório ou ente federado, a rede criada

para permitir o suporte agilizou diagnóstico, permitiu novas intervenções e fomentou pesquisa. Solidariedade e cooperação foram genuinamente a tônica, equipes iam e vinham de outros países e estados para ajudar e aprender.

A nossa nação é peculiar nesse aspecto, somos pobres o suficiente para que nossas mazelas resultem em epidemias como essa que vivenciamos, mas também ricos o suficiente para responder, reagir e aprender com ela. Acreditamos que essa seja uma responsabilidade nossa, frente a países que, de um lado, não padecem de males semelhantes e por outros que, quando acometidos, têm poucas ferramentas para reagir.

O guia está dividido em dez capítulos que detalham todas as etapas do manejo do paciente, desde a suspeição, a abordagem diagnóstica e a terapêutica até as medidas adequadas de seguimento ambulatorial pós-alta.

O Ministério da Saúde, ao disponibilizar a primeira edição do *Guia de Manejo Clínico da Febre Amarela*, cumpre seu papel de normatização e pretende que essa iniciativa possa efetivamente auxiliar os profissionais de saúde no manejo oportuno e correto dos pacientes com febre amarela e, com isso, reduzir a letalidade da doença no País.

Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Imunização e  
Doenças Transmissíveis  
Ministério da Saúde

Subsecretaria de Vigilância  
em Saúde de Minas Gerais  
Secretaria de Estado de Saúde  
de Minas Gerais



# 1

## INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença infecciosa febril causada por um vírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae* transmitido ao homem por meio da picada de fêmeas de mosquitos vetores.

Nas Américas são descritos dois ciclos de transmissão, sendo predominante o ciclo silvestre, onde os primatas não humanos (PNH) são os hospedeiros amplificadores, os mosquitos, principalmente dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*, os principais vetores e o homem um hospedeiro acidental.

No Brasil, a FA silvestre é uma doença endêmica na região amazônica, sendo que na região extra-amazônica são registrados ocasionalmente períodos epizooticos/epidêmicos, caracterizando as reemergências do vírus no País. A ocorrência é sazonal, de maior incidência entre dezembro e maio, embora haja registros em todos os meses na série histórica. Surtos podem ocorrer, com periodicidade irregular, quando existem condições favoráveis para a transmissão, como elevadas temperatura e pluviosidade, alta densidade de vetores e hospedeiros primários, presença de bolsões de suscetíveis e baixas coberturas vacinais. A vacinação FA é a principal ferramenta de proteção contra a doença, com eficácia acima de 95%. A vacina é disponibilizada gratuitamente nos serviços de vacinação de todo País.

Nas últimas décadas, foram registrados surtos de febre amarela silvestre além dos limites da área considerada endêmica (região amazônica) – na Bahia, em Minas Gerais, em São Paulo, no Paraná e no Rio Grande do Sul – o que caracterizou uma expansão recorrente da área de circulação viral. Entre os anos de 2016 e 2018, foram confirmados mais de 2.000 casos humanos e aproximadamente 750 óbitos, além de cerca de 2.300 epizootias em PNH. O vírus alcançou a costa leste brasileira, na região do bioma Mata Atlântica, que abriga ampla diversidade de PNH e vetores silvestres. Nessa região, há grandes centros urbanos, densamente povoados e infestados por *Aedes aegypti* e *Ae. albopictus*, aumentando o potencial de risco para a transmissão urbana.

Em virtude da recente e rápida dispersão do vírus da febre amarela em regiões sem registro prévio de casos, grandes desafios apresentam-se aos profissionais de saúde, entre eles: oferecer assistência ambulatorial e hospitalar aos pacientes, vacinar, em curto espaço de tempo, grande número de pessoas não vacinadas e controlar assim a infecção, evitando a expansão para áreas urbanas infestadas com *Ae. aegypti* e com baixa cobertura para a vacina ou baixa homogeneidade de cobertura vacinal para a febre amarela.

Diante do exposto, verificou-se a necessidade da elaboração de um documento com o objetivo de auxiliar os profissionais de saúde, que atuam nos diferentes níveis de complexidades do SUS, na identificação e no manejo clínico de casos suspeitos de infecção por FA ou de eventos adversos pós-vacinação (EAPV).



# 2

JUSTIFICATIVA

O potencial epidêmico do vírus amarelo; a frequência de surtos e epidemias de febre amarela ao longo da série histórica nacional; a elevada letalidade da doença nas suas formas graves; a recente expansão da área de circulação viral no País; o elevado número de municípios infestados por *Aedes aegypti*; o elevado contingente populacional não vacinado contra a FA; o grande fluxo de pessoas que migram de áreas onde a FA ocorre para áreas infestadas pelo principal transmissor urbano e com baixas coberturas vacinais (e vice-versa) trazem grandes desafios aos profissionais de saúde no que diz respeito, principalmente, à identificação oportuna e ao manejo correto de casos suspeitos, a fim de reduzir a morbimortalidade pela febre amarela no Brasil. Dessa forma, justifica-se a elaboração de um guia que ofereça orientações aos profissionais de saúde sobre o manejo clínico de pacientes suspeitos de FA ou EAPV e como ferramenta de plano de resposta às emergências de FA.



# 3

OBJETIVO

Orientar o manejo clínico do paciente suspeito de infecção pelo vírus selvagem ou por EAPV FA, incluindo a abordagem diagnóstica e terapêutica, nos diferentes níveis de atenção.



# 4

A DOENÇA

## 4.1 Características gerais

Doença infecciosa febril aguda, imunoprevenível, de evolução abrupta e gravidade variável, com elevada letalidade nas suas formas graves. O agente etiológico é transmitido por artrópodes (vetores), da família *Culicidae*, habitualmente conhecidos como mosquitos e pernilongos. A importância epidemiológica decorre da gravidade clínica, da elevada letalidade e do potencial de disseminação e impacto, sobretudo quando a transmissão for urbana, por *Ae. aegypti*.

## 4.2 Agente etiológico

O vírus da febre amarela (FA) é um arbovírus (vírus transmitido por artrópode-vetores) do género *Flavivirus*, protótipo da família *Flaviviridae*.

## 4.3 Vetores reservatórios

Os mosquitos são reconhecidos como os verdadeiros reservatórios do vírus da febre amarela, podendo transmiti-lo durante toda a vida após a infecção. No ciclo silvestre, as principais espécies de mosquitos implicadas na transmissão são *Haemagogus janthinomys* e *Hg. leucocelaenus*, além de outras espécies dos géneros *Haemagogus* e *Sabethes*, que desempenham papel secundário. No ciclo urbano (últimos registos no Brasil em 1942), o *Ae. aegypti* é o vetor primário.

## 4.4 Hospedeiros

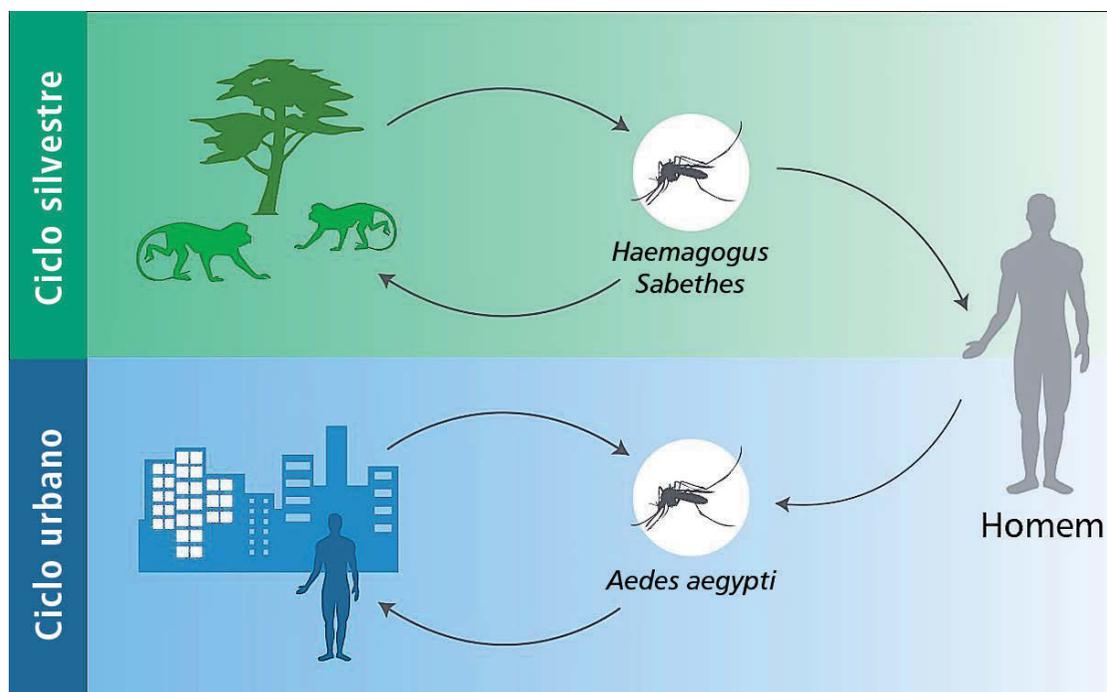
No ciclo silvestre da FA, os primatas não humanos (PNH) são os principais hospedeiros e atuam como amplificadores do vírus, produzindo elevada viremia. Esses animais são vítimas da doença, assim como o homem, que neste ciclo se apresenta como hospedeiro acidental. No ciclo urbano, o homem é o principal hospedeiro com importância epidemiológica, pois atua como fonte de infecção para *Ae. aegypti*, que pode produzir um ciclo homem – mosquito – homem (urbano).

## 4.5 Modo de transmissão

Não há transmissão de pessoa a pessoa. O vírus é transmitido pela picada dos mosquitos transmissores infectados. Apenas as fêmeas transmitem o vírus ao buscar o repasto sanguíneo que provê nutrientes essenciais para a maturação dos ovos e, conseqüentemente, para a completude do ciclo gonotrófico. Nos mosquitos, a transmissão também pode ocorrer de forma vertical, na qual as fêmeas transferem o vírus para a sua prole e constitui um dos mecanismos de manutenção do vírus na natureza.

A febre amarela é considerada uma zoonose silvestre. O homem, não imunizado, infecta-se acidentalmente quando se expõe em áreas de mata rurais e silvestres onde o vírus está disponível. Embora o vírus da FA tenha sido detectado nas maiores regiões metropolitanas nos últimos anos, com elevado número de casos confirmados, nenhuma evidência de um processo de reurbanização foi documentada. Embora o termo "silvestre" se aplique em oposição ao ciclo urbano, em que o homem seria a principal fonte de infecção e o *Ae. aegypti* seria o vetor primário, não contempla toda a diversidade de cenários e situações em que a transmissão tem sido observada. Fragmentos de mata em matrizes urbanas têm criado corredores funcionais de dispersão e possibilitou a introdução do vírus, de modo que, atualmente, ambientes com características "silvestres" podem ser encontrados em matrizes urbanas, densamente povoadas, onde também são encontrados primatas não humanos e mosquitos de hábitos silvestres, incomuns à fauna urbana (Figura 1).

**Figura 1** – Ciclos epidemiológicos (silvestre e urbano) da febre amarela no Brasil



Fonte: SVS/MS.

Nota: Nas últimas décadas, a combinação progressiva de vários fatores contribuiu para expandir gradualmente a sobreposição de ecossistemas silvestres e antrópicos e ecótonos, além da sobreposição do ciclo do vírus da FA transmitido por *Haemagogus* com o território de espécies sinantrópicas, facilitando a expansão do vírus e infecções humanas e cada vez mais expondo o perigo da reemergência da transmissão do vírus pelo *Aedes* em área urbana. Entre esses fatores estão: (a) o aumento de áreas com condições ambientais e ecológicas que favorecem a diversidade de mosquitos e primatas não humanos (PNH) e o crescimento populacional de PNH devido ao sucesso das recentes políticas ambientais; (b) a perda de alguns habitats naturais que forçam os PNH a explorarem ecótonos e ambientes modificados, favorecendo sua superpopulação em fragmentos florestais remanescentes; (c) adoção de novos estilos de vida e práticas pelo homem contemporâneo, levando a uma crescente aproximação dos ambientes florestais; (d) deslocamentos humanos rápidos e intensos; (e) a flexibilidade ecológica dos vetores, especialmente a habilidade de *Haemagogus* em percorrer longas distâncias além dos limites da floresta, e do *Ae. albopictus* em sair do ambiente modificado para colonizar o ecossistema silvestre; (f) as taxas crescentes de infestação por *Ae. aegypti* nas áreas urbanas e periurbanas próximas ao ciclo silvático onde o vírus é transmitido por *Haemagogus*.

## 4.6 Período de incubação

Compreende dois ciclos: um intrínseco e outro extrínseco. A incubação intrínseca ocorre no hospedeiro, tanto no homem como no PNH (macaco), e corresponde ao período entre a infecção viral dada no momento da picada pelo mosquito infectado até o início dos sintomas. No homem, o período de incubação geralmente varia de 3 a 6 dias (similar nos PNHs) e, em situações esporádicas, considera-se que pode se estender por até 15 dias.

A incubação extrínseca ocorre nos vetores (mosquitos) e corresponde ao período entre a infecção a partir do repasto sanguíneo no hospedeiro virêmico e a replicação do vírus nas glândulas salivares, quando passa a transmiti-lo a um novo hospedeiro pela picada. Esse período varia de 8 a 12 dias. A partir desse momento, as fêmeas de mosquitos são capazes de transmitir o vírus por toda sua vida que pode durar entre seis e oito semanas, aproximadamente.

## **4.7 Período de transmissibilidade**

No homem, a viremia dura aproximadamente 5–7 dias. Inicia-se entre 24 e 48 horas antes do aparecimento dos primeiros sintomas e se estende até 3 a 5 dias após o início da doença, período em que o homem pode servir como fonte de infecção para mosquitos transmissores. Nos PNH, a viremia pode ser mais intensa dependendo da espécie afetada, mas o período de transmissibilidade é semelhante ao do homem. Nos mosquitos, após o período de incubação, a fêmea é capaz de transmitir o vírus até o final de sua vida, que pode variar entre 6 e 8 semanas, aproximadamente.

## **4.8 Suscetibilidade e imunidade**

A suscetibilidade é universal e a infecção confere imunidade duradoura, podendo se estender por toda a vida. Os filhos de mães imunes podem apresentar imunidade passiva e transitória durante os seis primeiros meses de vida.

A suscetibilidade também parece ser universal para os PNH, considerando-se a similaridade da infecção com os humanos. Todos os gêneros de PNH do novo mundo, testados das Américas, foram susceptíveis à infecção. Assim como nos humanos, a imunidade é duradoura também para os PNH.

## **4.9 Vigilância epidemiológica**

### **4.9.1 Objetivos**

- Detectar precocemente a circulação viral, preferencialmente ainda no ciclo enzoótico, para aplicação oportuna das medidas de prevenção e controle.
- Reduzir o risco de transmissão da febre amarela silvestre à população humana.
- Reduzir o risco da transmissão urbana.

### **4.9.2 Definição clássica de caso humano suspeito**

Indivíduo não vacinado contra febre amarela ou com estado vacinal ignorado, que apresentou quadro infeccioso febril agudo (geralmente até sete dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, com exposição nos últimos 15 dias em área de risco e/ou em Área Com Recomendação de Vacinação (ACRV) e/ou em locais com recente ocorrência de epizootia em PNH; e/ou de áreas recém-afetadas e suas proximidades.

### **4.9.2.1 Em situações de surto**

Em situações de surto, recomenda-se adequar a definição de caso suspeito, tornando-a mais sensível para detectar maior número de casos. Uma definição de caso bastante sensível é indicada em nível focal/local, pois existem enfermidades, como outras arboviroses de transmissão urbana, de maior incidência e prevalência, que, além da similaridade clínica com a febre amarela, ainda podem apresentar reações cruzadas ou respostas inespecíficas em parte dos métodos disponíveis para o diagnóstico etiológico.

A informação sobre o estado vacinal da FA deve ser coletada, pois é imprescindível para fins de vigilância e controle. A data da vacina é essencial para diferenciar os casos em suspeitos de febre amarela pelo vírus selvagem (incluindo falha vacinal) ou suspeitos de evento adverso pós-vacinação (EAPV), uma vez que a ficha de notificação e as ações de controle são diferenciadas. Porém, não há diferença no manejo clínico dos pacientes, sejam eles suspeitos de infecção pelo vírus selvagem ou EAPV, dessa forma, para fins de conduta clínica do paciente, deve-se utilizar as definições de caso do item 8.1.

### **4.9.3 Notificação**

A doença é de notificação compulsória e imediata, portanto, todo caso suspeito deve ser comunicado por telefone, fax ou *e-mail* às autoridades, por se tratar de doença grave com risco de dispersão para outras áreas do território nacional e internacional. A notificação deve ser registrada em ficha de Investigação da Febre Amarela, disponível em: [http://portalsinan.saude.gov.br/imagens/documentos/Agravos/Febre%20Amarela/Febre\\_Amarela\\_v5.pdf](http://portalsinan.saude.gov.br/imagens/documentos/Agravos/Febre%20Amarela/Febre_Amarela_v5.pdf) e inserida no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).

A obrigatoriedade da notificação imediata à Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) sofreu alteração com o Regulamento Sanitário Internacional-2005 (RSI-2005). Nesse contexto, a notificação às autoridades internacionais ocorre a partir de uma avaliação de risco, por meio de instrumento de decisão aplicado pelo Ministério da Saúde. O instrumento pode classificar o evento em emergência de saúde pública de importância nacional ou internacional, e determinar a necessidade de notificar aos órgãos internacionais de saúde.

### **4.9.4 Investigação**

Imediatamente após a notificação de um ou mais casos de febre amarela, deve-se iniciar a investigação epidemiológica, pois um caso pode indicar a existência de um surto, o que requer adoção das medidas de prevenção e controle, em tempo oportuno. Maiores informações sobre a notificação e a investigação podem ser obtidas junto ao capítulo Febre Amarela, *Guia de Vigilância em Saúde*, do Ministério da Saúde, disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf).



# 5

FISIOPATOLOGIA

A FA é uma doença infecciosa sistêmica que compromete vários órgãos simultaneamente e pode causar falência orgânica múltipla. Os casos graves da doença são caracterizados por insuficiência hepática e renal, coagulopatia e choque.

Após a transmissão, ocorre a replicação do vírus no sítio de inoculação e sua disseminação para linfonodos e, posteriormente, tecidos e órgãos. Nos órgãos (principalmente baço e fígado), o vírus multiplica-se e espalha através da corrente sanguínea e vasos linfáticos para outros órgãos e tecidos. Neste período de viremia (3° a 6° dia após a infecção), o vírus pode ser transmitido para mosquitos hematófagos.

No fígado, pode ocorrer disfunção hepática e, nos casos graves, insuficiência hepática fulminante. A insuficiência hepática é a principal causa de óbito nos pacientes graves e se manifesta principalmente com icterícia e com diferentes graus de encefalopatia hepática. A insuficiência hepática contribui para o distúrbio de coagulação e, conseqüentemente, para a diátese hemorrágica vista na forma grave da FA através da deficiência na produção dos fatores de coagulação hepáticos (II, V, VII, IX e X).

O comprometimento dos rins por suposta lesão direta do vírus promove lesão tubular renal, proteinúria e elevação das escórias renais. Nos casos graves, a insuficiência renal aguda pode requerer hemodiálise e, com a insuficiência hepática, também pode ocorrer a síndrome hepatorenal.

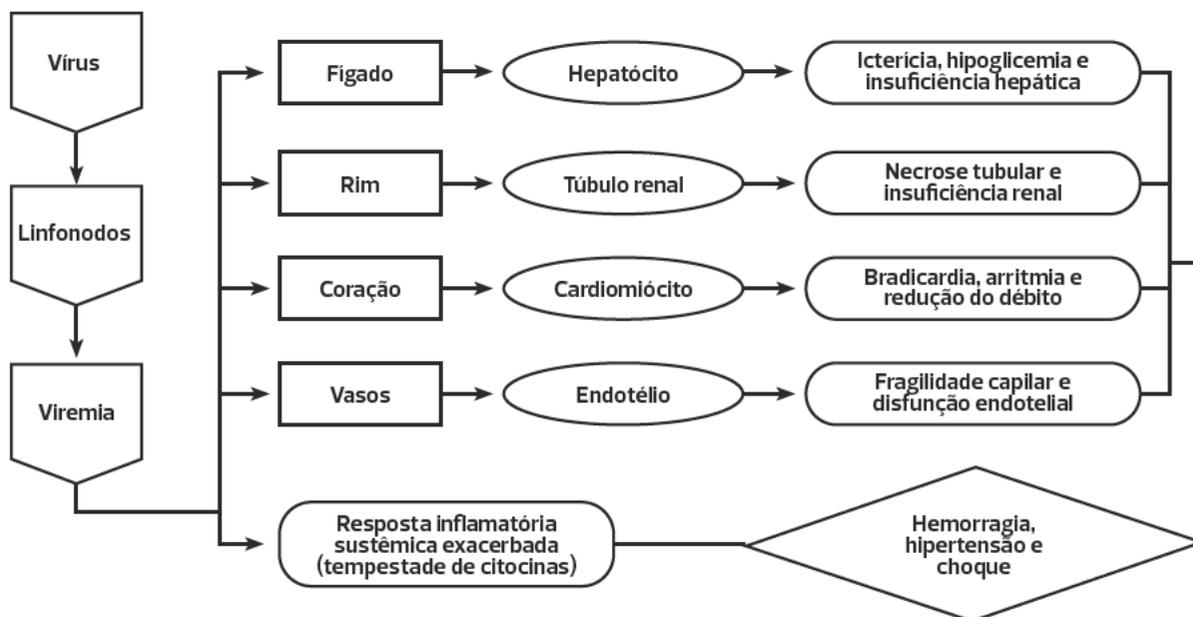
O distúrbio de coagulação é provocado principalmente pela diminuição na produção de fatores de coagulação hepáticos II, V, VII, IX e X. Também contribuem para discrasia sanguínea: plaquetopenia, disfunção plaquetária e redução dos níveis de fibrinogênio.

O comprometimento cardíaco associa-se frequentemente à bradicardia e, em alguns casos, à arritmia. Essas alterações cardíacas podem contribuir para a hipotensão, má perfusão tecidual e acidose metabólica. Há relatos de morte tardia atribuída a arritmia cardíaca e a cardiomegalia aguda durante o curso da infecção (miocardite aguda).

O acometimento ocular até então descrito nos casos de FA limitava-se à presença de hiperemia conjuntival e icterícia. Por outro lado, diversas complicações oculares têm sido descritas em associação à vacinação contra o vírus, incluindo quadros supostamente reacionais de neurite óptica, coroidite multifocal, síndrome dos múltiplos pontos brancos evanescentes e mesmo oclusão arteriolar.

Essas disfunções orgânicas, principalmente a insuficiência hepática, estão associadas a uma exacerbada resposta inflamatória sistêmica com liberação de várias substâncias pró-inflamatórias e citocinas (TNF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16, óxido nítrico). Essa “tempestade de citocinas” desencadeia uma série de eventos como lesões endoteliais, fibrinólise, distúrbios de coagulação, aumento da permeabilidade capilar e o extravasamento plasmático, tornando-se a principal causa da hipotensão e choque hemodinâmico da forma grave da FA, que se assemelha clinicamente ao choque séptico. Essas alterações, somadas às disfunções cardíaca, renal, da coagulação e principalmente hepática, vão levar à falência de múltiplos órgãos e a um choque hemodinâmico refratário à reposição de fluidos e vasopressores (Figura 2).

**Figura 2** – Fisiopatologia da febre amarela



Fonte: Adaptado de Monath e Barrett, 2003.

Nota: A partir da inoculação do vírus pelo inseto vetor, há comprometimento dos linfonodos e disseminação hematogênica. Posteriormente, o vírus compromete direta e indiretamente e provoca disfunção principalmente no fígado, rins, coração e vasos sanguíneos. Na forma grave da FA, essas disfunções orgânicas se associam a uma exacerbada resposta inflamatória sistêmica (“tempestade de citocinas”), contribuindo para o aumento da permeabilidade capilar, extravasamento plasmático, hipotensão e choque.

Dessa forma, o paciente com a forma grave da FA pode apresentar as seguintes complicações: choque distributivo, choque hemorrágico com exteriorização ou não de sangramento, choque neurogênico como consequência do edema e herniação cerebral causada pela insuficiência hepática aguda, choque séptico devido à infecção concomitante e ao choque cardiogênico devido a acometimento cardíaco (arritmias ou miocardite). A doença grave tipicamente leva à morte em 7-14 dias depois do início dos sintomas.



# 6

QUADRO CLÍNICO E CARACTERÍSTICAS  
LABORATORIAIS INESPECÍFICAS

O espectro clínico da FA pode variar desde infecções assintomáticas até quadros graves e fatais. As formas leves ou infecções assintomáticas representam a maioria dos casos (40% a 60%). O quadro clínico clássico caracteriza-se pelo início súbito de febre alta, cefaleia intensa e duradoura, inapetência, náuseas e mialgia. O sinal de Faget (bradicardia acompanhando febre alta) pode ou não estar presente. Nas formas leves e moderadas, que representam entre 20% e 60% dos casos, os sinais e os sintomas duram entre 2 e 4 dias, que geralmente são aliviados com tratamento sintomático, antitérmicos e analgésicos. As formas graves e malignas representam aproximadamente de 20% a 40% dos casos, para os quais a evolução para o óbito pode ocorrer entre 20% e 50% dos registros. Nas formas graves, cefaleia e mialgia ocorrem com maior intensidade e podem estar acompanhadas de náuseas e vômitos frequentes, icterícia, oligúria e manifestações hemorrágicas como: epistaxe, hematêmese e metrorragia.

Classicamente, são descritos três estágios da doença (período de infecção, remissão e toxêmico) seguidos por um período de convalescença (Figura 3). A maioria dos pacientes segue a cronologia dos estágios (período de infecção => toxêmico), mas o paciente já pode iniciar os sintomas no período toxêmico ou passar para o período toxêmico em qualquer momento desde o início dos sintomas, o que faz com que o acompanhamento estreito dos pacientes oligossintomáticos seja necessário até pelo menos o sétimo dia de início dos sintomas (período máximo em que o paciente pode iniciar os sinais de gravidade).

- **Período de infecção** – dura cerca de 3–6 dias; tem início súbito e sintomas inespecíficos, como febre, calafrios, cefaleia, lombalgia, mialgias generalizadas, prostração, mal-estar, tonturas, náuseas e vômitos, pode ocorrer infecção conjuntival e bradicardia.
- **Período de remissão** – ocorre declínio da temperatura e diminuição da intensidade dos sintomas, provocando sensação de melhora no paciente. Dura de poucas horas até, no máximo, dois dias.
- **Período toxêmico** – caracterizado por resposta inflamatória exacerbada associada a colapso hemodinâmico. Reaparece a febre, a diarreia e os vômitos têm aspecto de borra de café, também pode ocorrer dor abdominal intensa. Instala-se quadro de insuficiência hepatorenal caracterizado por icterícia, oligúria, anúria e albuminúria, acompanhado de manifestações hemorrágicas: gengivorragias, epistaxe, otorragia, hematêmese, melena, hematúria, petéquias, equimoses, hematomas, hemorragia conjuntival, hemoptise,

hemoperitônio, sangramentos em locais de punção venosa e prostração intensa, além de comprometimento do sensório, com obnubilação mental e torpor, havendo evolução para coma e morte. O pulso torna-se mais lento, apesar da temperatura elevada. Essa dissociação pulso-temperatura é conhecida como sinal de Faget.

**É uma doença dinâmica com possibilidade de piora importante em período de horas ou dias.**

A evolução para o óbito ocorre em 7-14 dias, na grande maioria dos casos, deve-se a insuficiência hepática fulminante. Sepses bacteriana e fúngica, hemorragias e arritmias cardíacas podem ocorrer. Portanto, também pode haver óbito devido a choque distributivo séptico, choque hipovolêmico devido a hemorragias, choque cardiogênico devido a miocardite e arritmias ou choque misto com mais de uma forma simultaneamente. Há relatos de morte súbita tardia atribuída a complicação cardíaca.

São características laboratoriais da doença: ausência de leucocitose e proteína reativa C baixa. A suspeita do diagnóstico de FA enfraquece na presença de proteína reativa C elevada e leucocitose. Na presença de PCR elevada e/ou, leucocitose deve-se suspeitar de outro diagnóstico ou de complicação bacteriana superposta ao quadro de FA. Hemorragias de grande vulto podem causar leucocitose devido à resposta medular. TGO extremamente elevada (podendo chegar a valores de 25.000-50.000) é uma característica da doença grave, e sua elevação acima da TGP ocorre devido à lesão muscular cardíaca e esquelética, além de aumento da permeabilidade mitocondrial associada à apoptose celular. O aumento da transaminase é proporcional à gravidade da doença e níveis muito altos indicam um mau prognóstico.

Pacientes com níveis de TGO levemente alterado ou normal e quadro clínico grave sugerem erro de diluição do exame. Nesses casos, deve-se fazer avaliação do equipamento utilizado pelo laboratório e, se necessário, fazer a diluição das transaminases manualmente.

LDH também chega a níveis extremamente elevados (70.000) nos casos graves devido ao dano hepático e tecidual dos outros órgãos acometidos pelo vírus da FA. A proteinúria é comum e notada já nos primeiros dias de início dos sintomas; somente parte dos pacientes que apresenta proteinúria vai evoluir com insuficiência renal.

**Forma leve**

Sinais clínicos/laboratoriais – caracterizada pela ausência de sinais de alarme e gravidade.

TGO ou TGP < 500, Cr < 1,3. RNI < 1,5

**Forma moderada**

Caracterizada pela presença de pelo menos um dos achados abaixo (sinais de alarme) sem a presença de sinais de gravidade:

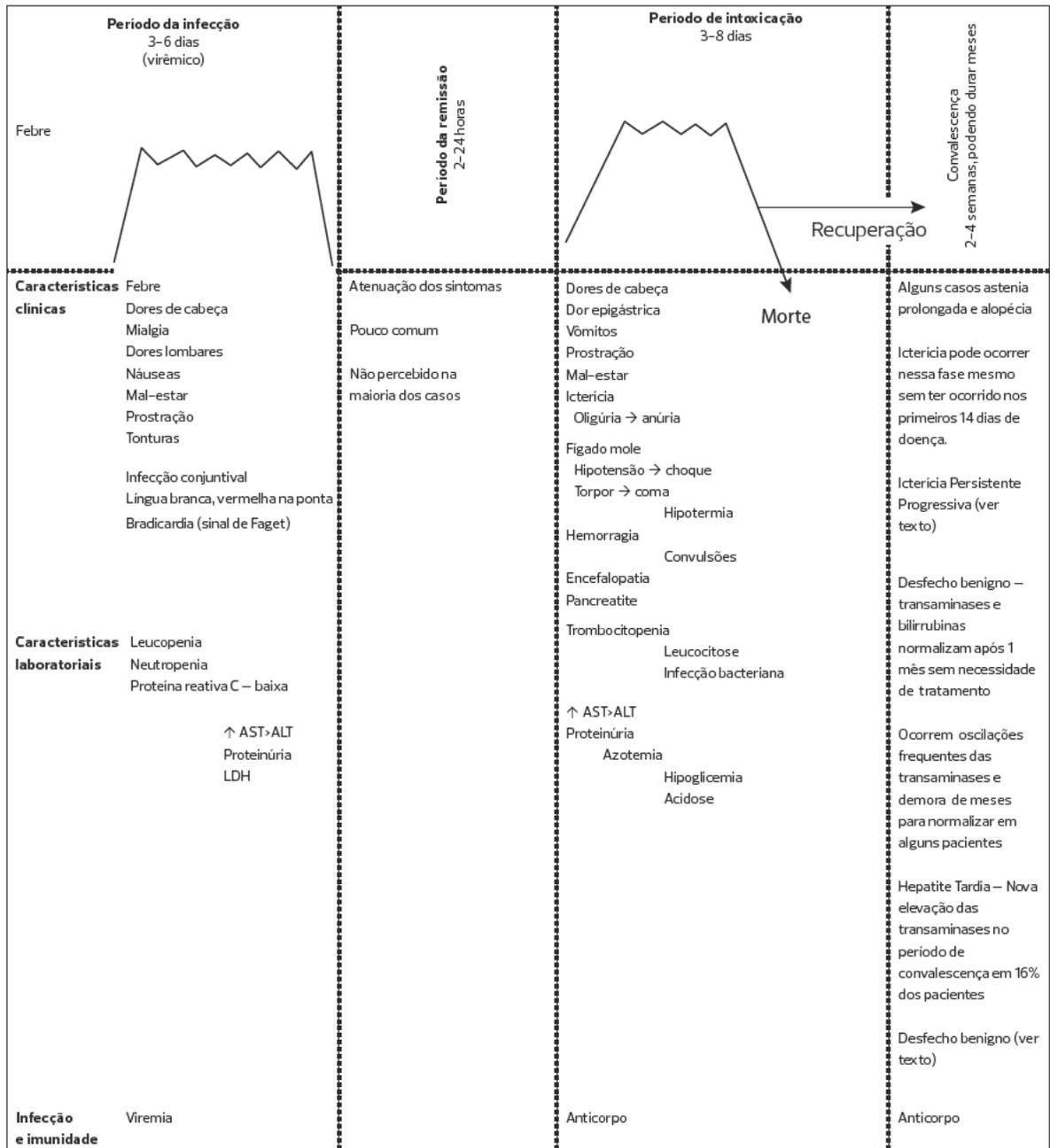
Sinais clínicos/laboratoriais de alarme – vômitos, diarreia e dor abdominal

TGO ≥ 500 e Cr ≥ 1,3.

### Forma grave

Caracterizada pela presença de pelo menos um dos achados abaixo (sinais de gravidade): Sinais clínicos/laboratoriais de gravidade – oligúria, sonolência, confusão mental, torpor, coma, convulsão, sangramento, dificuldade respiratória, hipotensão, sinais de má perfusão, icterícia, TGO ou TGP  $\geq 2.000$ , Cr  $\geq 2$ , RNI  $\geq 1,5$ , Plaqueta  $< 50.000$ .

**Figura 3** – Estágios de infecção por febre amarela, mostrando as principais características clínicas e laboratoriais da doença



Fonte: Adaptado de Monath, 2001.



# 7

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL  
E DIFERENCIAL

Os exames laboratoriais específicos para o diagnóstico da FA, em amostras de sangue, soro, LCR, urina ou de tecidos são:

- **Sorologia** com captura de anticorpos IgM da classe pela técnica ELISA.
- **Isolamento viral** que consiste na pesquisa de vírus com base na cultura em células de C6/36; vero e/ou em camundongos recém-nascidos.
- **Pesquisa de genoma viral** realizada pela técnica da transcrição reversa da reação em cadeia da polimerase de (RT-PCR), podendo ser feita em amostras de sangue, soro ou tecidos.
- **Pesquisa de antígeno viral** que consiste na detecção de antígeno viral pela técnica de imuno-histoquímica. Pode ser realizada em amostras de tecidos (principalmente do fígado e, adicionalmente, do baço, pulmão, rins, coração e cérebro, coletadas, preferencialmente, até 24 horas após óbito). A pesquisa do antígeno viral deve ser acompanhada do exame histopatológico do fígado e de outros tecidos coletados, em que se espera a apresentação das lesões sugestivas de infecção recente por febre amarela.

Orientações sobre coleta, acondicionamento e transporte de amostras biológicas para o diagnóstico laboratorial da FA estão disponíveis no Quadro 1.

As formas leve e moderada da febre amarela são de difícil diagnóstico diferencial, pois podem ser confundidas com outras doenças infecciosas que atingem os sistemas respiratório, digestivo e urinário, tais como: malária, dengue, mononucleose infecciosa, *influenza*, hepatites virais, rickettsioses, zika, Chikungunya, febre tifoide e outras síndromes febris agudas.

As formas graves, com quadro clínico clássico ou fulminante, devem ser diferenciadas de malária por *Plasmodium falciparum*, leptospirose, além de formas fulminantes de hepatites, febres hemorrágicas de etiologia viral, como dengue hemorrágica, sepsis e outras doenças com curso íctero-hemorrágico.

**Quadro 1** – Orientações para coleta, acondicionamento e transporte de material para diagnóstico laboratorial da febre amarela

Tipo de Diagnóstico (Humano)	Tipo de Material	Procedimento de coleta	Armazenamento e conservação	Acondicionamento e transporte	Obs.
Sorologia	Soro <sup>1</sup> LCR <sup>2</sup>	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 soro para sorologia. Coletar LCR 3 mL se for adulto e 1 mL criança.	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.	Acompanha ficha com dados clínicos e epidemiológicos do paciente.
Isolamento Viral	Sangue/ soro LCR <sup>2</sup> Urina	Coletar o sangue sem anticoagulante entre 1 e 7 dias (ideal até 5 <sup>o</sup> ) após o início dos sintomas. Reservar 1 mL de sangue ou separar 2 mL de soro para isolamento viral e RT-PCR.  Coletar 5 mL de urina até o 15º dia após o início dos sintomas.  Coletar LCR 3 mL se for adulto e 1 mL criança.	Tubo plástico estéril 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	Colocar em saco plástico individualizado dentro de outro saco plástico. Transportar em caixa de transporte de amostras biológicas com gelo seco.	Acompanha ficha com dados clínicos e epidemiológicos do paciente. No caso de óbito punccionar o sangue direto do coração.
	Visceras	Coletar fragmentos pequenos (8-10 g) do fígado, baço, rim, coração, pulmão e cérebro até 24 horas após o óbito.	Frasco plástico estéril com tampa de rosca resistente a temperatura ultrabaixa, devidamente identificado. Capacidade de 15 mL. Conservar em freezer a -70°C.	Colocar em saco plástico individualizado dentro de outro saco plástico. Transportar em caixa de transporte de amostras biológicas com gelo seco.	Colocar cada fragmento individualmente em frascos separados e devidamente identificados (paciente, data da coleta e vísceras).
PCR	Soro Visceras Urina	Coletar o sangue sem anticoagulante entre 1 e 10 dias após o início dos sintomas. Separar no mínimo 3 mL de soro para PCR.  Coletar 5 mL de urina até o 15º dia após o início dos sintomas.	Tubo resistente a temperatura ultrabaixa (criotubo), capacidade de 2 mL com tampa de rosca e anel de vedação, devidamente identificado. Conservar em freezer a -70°C.	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.	Acompanha ficha com dados do paciente
Histopatológico Imunohistoquímica	Visceras	Coletar fragmentos pequenos (2 a 3 cm <sup>3</sup> ) de cérebro, fígado, rins, coração, baço, pulmão, sinóvia, musculoesquelético e demais tecidos que apresentem alterações macroscópicas até 48 horas após o óbito.	Colocar os fragmentos de víscera em frasco estéril com tampa boca larga e de rosca contendo formalina tamponada 10% com volume 10 vezes maior que o volume dos fragmentos, devidamente identificado.	Colocar os frascos em caixa de transporte de amostra biológica, SEM GELO. Conservar em temperatura ambiente. NUNCA CONGELAR.	Usar formalina tamponada a 10%, com volume 10 vezes maior que o volume dos fragmentos. Acompanha ficha com dados do paciente.

Fonte: SVS/MS.

<sup>1</sup> Para obter amostras pareadas para pesquisa de anticorpos deve-se fazer a primeira coleta de sangue na fase aguda (1º ao 10º dia após o início dos sintomas) e a segunda na fase convalescente (15º ao 30º dia após o início dos sintomas).

<sup>2</sup> Coletar em quadros com comprometimento neurológico.



# 8

MANEJO CLÍNICO

## 8.1 Definições de caso para o manejo clínico

A conduta clínica do paciente independe do estado vacinal, uma vez que o manejo do caso será o mesmo para paciente suspeito de infecção pelo o vírus selvagem ou vírus vacinal (EAPV).

Cabe lembrar que a informação sobre o estado vacinal da FA deve ser coletada, pois é imprescindível para fins de vigilância e controle; é essencial para diferenciar os casos em suspeitos de febre amarela pelo vírus selvagem (incluindo falha vacinal) ou suspeitos de evento adverso pós-vacinação (EAPV), uma vez que a ficha de notificação e as ações de controle são diferenciadas em cada situação. Porém, não há diferença no manejo clínico dos pacientes, sejam eles suspeitos de infecção pelo vírus selvagem ou EAPV.

### 8.1.1 Em área sem evidência de circulação viral

Indivíduo com quadro infeccioso febril agudo (geralmente até sete dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, com exposição nos últimos 15 dias em área de risco e/ou em Área Com Recomendação de Vacinação (ACRV) e/ou em locais com recente ocorrência de epizootia em PNH; independentemente do estado vacinal.

### 8.1.2 Em áreas de surto

Indivíduo com até sete dias de quadro febril agudo (febre relatada ou aferida), acompanhada de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: cefaleia, mialgia, lombalgia, mal-estar, calafrios, náuseas, tonturas, dor abdominal, icterícia, manifestações hemorrágicas, elevação de transaminases com exposição em área recentemente afetada (em surto) ou em ambientes rurais destas, independentemente do estado vacinal.

## 8.2 Avaliação clínica inicial

Atenção especial à aferição de sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura), estado de hidratação (turgor e elasticidade cutânea diminuída, ressecamento de mucosas, sede e diminuição do volume urinário), nível de consciência e sinais de sangramento.

### 8.3 Exames laboratoriais iniciais a serem solicitados

A partir da suspeita clínica, para apoiar na classificação de risco, é necessário solicitar, para todos os pacientes, pelo menos, transaminases, creatinina, RNI e hemograma completo.

Para pacientes internados, formas moderadas/graves, considerar: ECG, EAS, raio-X de tórax, plaquetas, glicemia, gasometria venosa ou arterial (a última somente se indicação), TGO, TGP, GAMA GT, LDH, CK total, bilirrubinas total e frações, amilase, lipase, proteínas totais e frações, TAP + RNI e TTPA, lactato, ureia, creatinina, íons, PCR (proteína reativa C), hemograma, ecocardiograma. Caso disponível, dosar a amônia arterial nos casos moderados e graves. A amônia arterial >70 mcg se mostrou fator de risco independente para encefalopatia hepática de alto grau.

E somente nas formas graves, acrescentar aos exames acima os seguintes: fibrinogênio, hemocultura duas amostras para bactéria e fungo e dosagem de fator V e tromboelastografia, se disponível. Avaliar a periodicidade da coleta de acordo com resultados anteriores, de acordo com a evolução clínica e o número de dias de sintoma.

### 8.4 Classificação de risco

- Paciente com sinal de gravidade – forma grave – oligúria, sonolência, confusão mental, torpor, coma, convulsão, sangramento, dificuldade respiratória, hipotensão, sinais de má perfusão e/ou TGO ou TGP  $\geq 2.000$ , CR  $\geq 2$ , RNI  $\geq 1,5$ , plaquetas  $< 50.000$ .
- Paciente com sinal de alarme – forma moderada – vômitos, diarreia, dor abdominal e/ou  $2.000 > TGO \geq 500$ ; CR  $\geq 1,3$ .
- Paciente com forma leve – sem a presença de sinais de alarme ou gravidade.

### 8.5 Manejo clínico forma leve em adultos

- Realizar hidratação: via oral (60 ml/kg/dia) de acordo com a aceitação dos pacientes. Em caso de intolerância da hidratação por via oral, utilizar 30 ml/kg/dia de cristaloides (soro fisiológico 0,9% ou Ringer lactato) por via venosa.
- Prescrever sintomáticos: para o manejo da dor e febre, não usar o ácido acetilsalicílico (AAS) e anti-inflamatórios não esteroides (Aines). No caso de uso de paracetamol, evitar uso de doses superiores a 3,0 gramas por dia. Podem-se utilizar medidas de resfriamento físico para a diminuição da temperatura corporal.
- Repetir, pelo menos, os exames de transaminases, creatinina, RNI e hemograma completo com intervalo máximo de 24 horas até o paciente completar 48 horas de remissão da febre.
- **Atenção a pacientes com transaminases baixas e sinais de gravidade. Essa dissociação clínica/laboratorial pode representar erro de diluição das transaminases. No caso de**

**suspeita de erro na diluição das transaminases, o laboratório deve ser alertado para que refaça o exame e avalie fazer a diluição manualmente, se necessário.**

- Manter o paciente em monitoramento clínico e laboratorial por até 48 horas após a remissão da febre. Realizar busca ativa em caso do não comparecimento do paciente para reavaliação no período máximo de 24 horas.
- Caso não haja possibilidade de monitorização clínica e laboratorial dos pacientes com a forma leve, manejá-los como forma moderada.
- Realizar notificação.
- Realizar vacina febre amarela logo após a alta, nos casos não confirmados.

## **8.6 Manejo clínico – forma moderada em adultos**

- Internar todos os casos suspeitos.
- Realizar hidratação: manter a euvolemia. Iniciar hidratação por via oral de acordo com a aceitação do paciente. Em caso de intolerância da hidratação por via oral, instituir hidratação venosa com cristaloides (soro fisiológico 0,9% ou ringer lactato). Pacientes desidratados devem receber expansão volêmica de 20 ml/kg/h com reavaliação de parâmetros hemodinâmicos e urinários após a primeira hora. Caso o paciente permaneça oligúrico ou hipotenso, já considerar encaminhar para a UTI e repetir a infusão de 20 ml/kg/h até estabilidade destes parâmetros. Deve-se manter vigilância para evitar hiperidratação.
- Prescrever sintomáticos: para o manejo da dor e febre, não usar o ácido acetilsalicílico (AAS) e anti-inflamatórios não esteroides (Aines). Suspender AAS e Aines no caso de uso crônico. No caso de uso de paracetamol, evitar uso de doses superiores a 3,0 gramas por dia. Podem-se utilizar medidas de resfriamento físico para a diminuição da temperatura corporal.
- Fazer a reavaliação clínica/reclassificação a cada 4 horas e revisão laboratorial no mínimo de 12 em 12 horas.
- Sempre investigar a presença de hemorragia. Avaliar transfusões, conforme anexo e se necessária transfusão, encaminhar para a UTI.
- Coletar exame específico de acordo com orientações do item 8.3.
- Realizar notificação.
- Realizar vacina febre amarela após a melhora clínica do paciente, logo após a alta, nos casos não confirmados.

## 8.7 Manejo clínico – forma grave em adultos

- Internar em Unidade de Terapia Intensiva.
- Realizar notificação.
- Prescrever dieta por via oral ou enteral de acordo com o protocolo de cada unidade de terapia intensiva, conforme a aceitação do paciente.
- Manter cabeceira elevada entre 30° e 45°.
- Administrar inibidor de bomba de prótons (Omeprazol 40 mg EV de 12 em 12 horas).
- Controlar temperatura corporal – evitar paracetamol.
- Monitorar a diurese e demais dados vitais continuamente. Balanço hídrico (BH) 12/12 horas com o objetivo de mantê-lo próximo a zero, se paciente euvolêmico (evitar BH com balanço muito positivo).
- Realizar hidratação venosa com cristaloides para manutenção da euvolemia. Lembrar que o paciente já recebe fluidos indiretamente através de diluições de medicamentos e hemocomponentes. Caso haja disponibilidade de aparelho de ultrassonografia à beira-leito avaliar *status* volêmico.
- Realizar medidas de prevenção de lesão por pressão, com mudança de decúbito de 3/3 horas.
- Monitorizar e prevenir a hipoglicemia.
- Nos casos em que se fizer necessário o uso de analgésicos ou sedativos de infusão venosa contínua em pacientes com intubação orotraqueal, administrar em doses mínimas suficientes para o conforto do paciente.
- Indicar diálise se nível de bicarbonato sérico menor do que 18 meq/L e/ou hipervolemia e/ou hipercalemia e/ou oligúria (mesmo que o paciente seja classificado como AKIN I e II (vide anexo C). Pacientes com FA grave, mesmo com insuficiência renal grave, não apresentam habitualmente níveis elevados de ureia. Na passagem do cateter de diálise, utilizar o dilatador somente na pele e subcutâneo, evitando a dilatação da veia.
- Quando o paciente estiver euvolêmico, iniciar noradrenalina se pressão arterial média for menor do que 65 mmHg.
- Corrigir distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos.
- Considerar monitorização invasiva de pressão arterial (PIA), evitando punção de artéria femoral.
- Em caso de pacientes intubados, utilizar estratégia de ventilação protetora com atenção para hipertensão intracraniana.

- Monitorar sinais de hipertensão intracraniana (manifesta pelos sinais de bradicardia, depressão respiratória e hipertensão arterial). Caso haja ultrassonografia disponível a beira-leito, aferir medida da bainha óptica. Caso bainha óptica acima de 56 mm, realizar tomografia de crânio (se houver condições clínicas para transporte). Não colocar cateter de PIC, devido ao risco de sangramento.
- Medidas clínicas para manejo de hipertensão intracraniana: cabeceira 30°, ventilar o paciente com pressões menores possíveis no ventilador mecânico, administrar preferencialmente solução de salina hipertônica NaCl 20%, 20 ml em bolus (Manitol 0,5–1 g/kg é uma opção, porém deve-se ficar atento a distúrbios hidroeletrólíticos associados). Evitar hipertermia e distúrbios hidroeletrólíticos. Considerar sedação venosa contínua. Manter pressão arterial sistêmica média maior ou igual a 100 mmHg.
- Instituir precocemente o tratamento de encefalopatia hepática: manitol 250 ml em duas horas via oral ou enteral (ou lactulose 20 ml via oral ou enteral 8/8 horas) com bisacodil 10 mg 12/12 horas; se não houver resposta, usar clister glicerinado retal (12% – mínimo de 250 ml até 1.000 ml/dia), com o objetivo de manter três a cinco evacuações diárias.
- Para profilaxia de crises convulsivas em pacientes com encefalopatia hepática de qualquer grau: optar por levetiracetam via oral ou enteral, se disponível (ataque 2.000 mg, manutenção 500 mg 12/12 horas), alternativa fenitoína 100 mg via oral, enteral ou endovenosa de 8/8 horas.
- Controle da crise convulsiva: diazepam na dose 0,15 mg/kg IV seguido de fenitoína endovenosa na dose de ataque de 18–20 mg/kg (deixando dose de manutenção de 100 mg EV 8/8 horas) e, se necessária, infusão contínua de midazolam em caso de *status* com dose de ataque de 0,2 mg/kg IV bolus seguido de infusão contínua com 2 mg/kg/h até supressão de crise.
- Antibioticoterapia: ainda não há consenso sobre a utilização do antibiótico, recomenda-se intensificar a vigilância de infecções secundárias. Havendo a opção pela antibioticoterapia, recomenda-se iniciar cefotaxima 2 g EV de 8/8 horas +, ou ceftriaxona 1 g EV de 12/12 horas.
- **Transfusão de sangue e componentes:** avaliar a necessidade de transfusão de hemocomponentes e hemoderivados de acordo com as orientações do *Guia de Uso de Hemocomponentes* do Ministério da Saúde (2ª edição, 2015). O manejo das reações transfusionais devem ser realizados conforme as recomendações do *Marco Conceitual de Hemovigilância* da Anvisa (2016) (Anexo D).
- Ácido tranexâmico: em pacientes com coagulopatia ou plaquetopenia  $<90.000/mm^3$ , independentemente da presença de sangramento, administrar ácido tranexâmico endovenoso 10 mg/kg 8/8 horas, até melhora da plaquetopenia ou interrupção do sangramento.

- **Troca plasmática:** há séries de casos (dados ainda não publicados) demonstrando a melhora da sobrevivência em pacientes com a forma grave de FA com a realização da troca plasmática. A troca plasmática é a opção considerada promissora para tratamento de pacientes com FA grave nas seguintes Indicações:
  - Bicarbonato <18 meq/L em hemodiálise e/ou
  - Redução de 30% do valor normal do fator V e/ou
  - Amônia arterial >70 mmol/L e/ou
  - Qualquer grau de encefalopatia e/ou
  - Choque hemodinâmico.

Pode ser realizada das seguintes formas, conforme a estrutura do serviço:

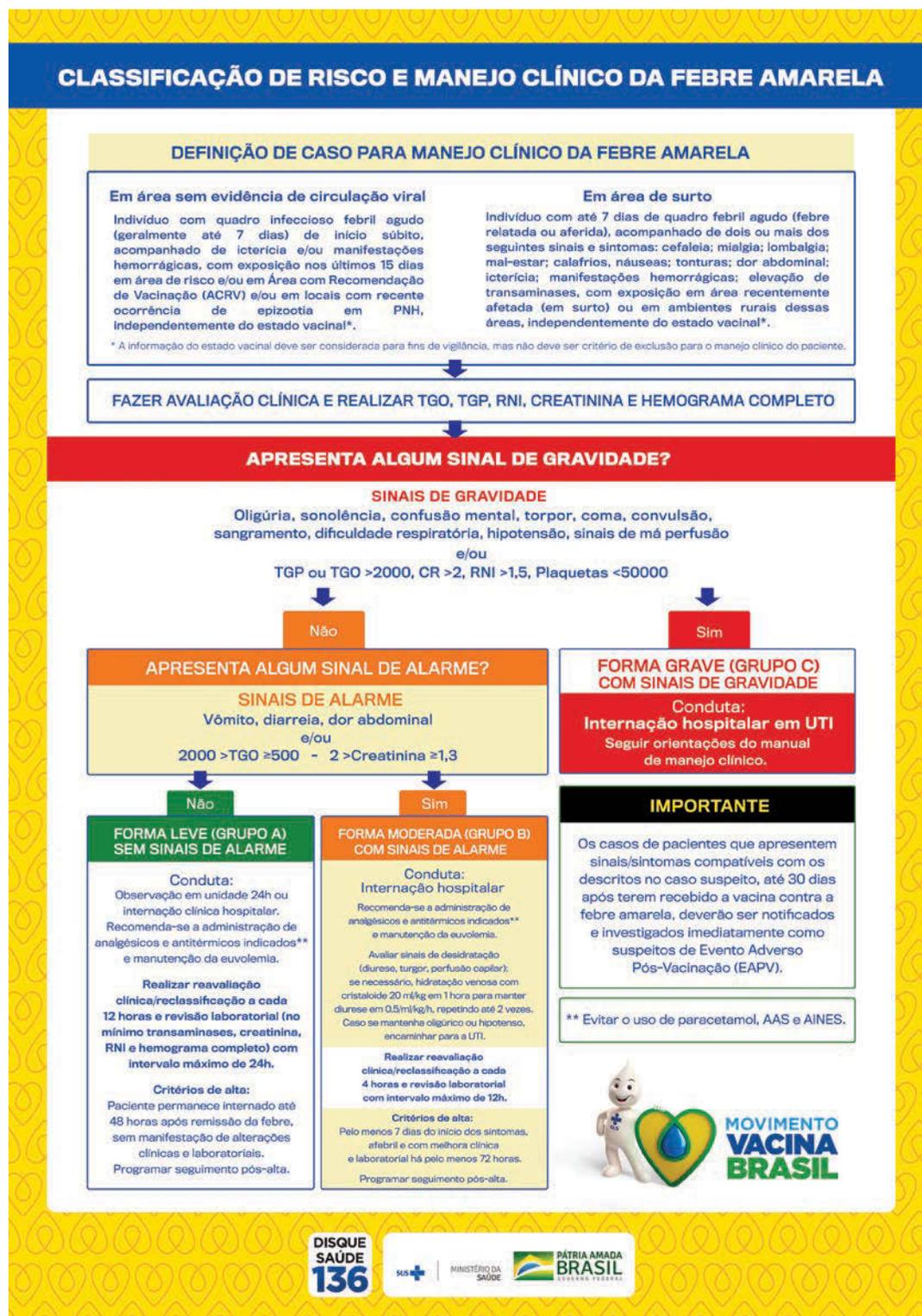
1. Uma sessão ao dia com volume de plasma de 10%-15% do peso corporal em plasmafiltro na velocidade de 1L/hora. Não utilizar citrato. A suspensão imediata da troca plasmática deve ocorrer após a melhora dos mesmos critérios utilizados na indicação do procedimento.
2. Duas sessões ao dia (manhã e tarde) com troca de uma volemia sanguínea por sessão com reposição de plasma fresco congelado. No período noturno, fazer a reposição de plasma fresco congelado de 10 ml/kg. Não utilizar citrato. A interrupção da troca plasmática deve ser guiada por melhora dos mesmos critérios utilizados na indicação do procedimento. Com a redução progressiva dos procedimentos, sugere-se a substituição de uma das sessões por reposição de plasma fresco congelado sucessivamente até a suspensão completa da troca plasmática e da reposição do plasma fresco congelado. Estima-se a realização de 8 a 12 sessões.

Recomenda-se que pacientes graves sejam referenciados para locais onde haja possibilidade de realização de troca plasmática. Estar atento a reações adversas em relação a transfusão de plasma fresco e a hipocalcemia. Recomenda-se a administração de dose extra de antibiótico após este procedimento. Os exames laboratoriais de controle da evolução devem ser colhidos imediatamente antes do procedimento de troca plasmática. **Contraindicações:** paciente em choque hemodinâmico refratário e ocorrência de reações adversas graves secundárias à transfusão de plasma ou ao procedimento de troca plasmática.

- **Transplante hepático:** esta alternativa terapêutica deve ser considerada com reserva, frente a outras opções terapêuticas como a troca plasmática. Casos transplantados no ano de 2018 indicam sua utilização como possível forma de tratamento para parte dos pacientes com a forma grave, embora ainda se aguarde a publicação de dados com análise da sobrevivência dos casos submetidos a este procedimento. Recomenda-se que os casos sejam discutidos individualmente com a equipe de transplante hepático de referência. Para se avaliar transplante hepático, os pacientes devem preencher critérios de Clichy, modificado conforme recomendações do Ministério da Saúde, Portaria GM n.º 2.117, de 11 de julho de 2018.

## 8.8 Fluxograma para manejo clínico dos casos

Figura 4 – Fluxograma para manejo clínico da febre amarela



Fonte: SVS/MS.



# 9

CRITÉRIOS DE ALTA  
HOSPITALAR

- a) Paciente 48 horas afebril, com melhora dos sintomas, sem manifestações hemorrágicas, coagulograma normal ou em melhora, aminotransferases com valores menores que 1.000 UI/L e em queda. Função renal em melhora.
- b) Sem alterações cardíacas sintomáticas; acompanhar de perto os assintomáticos e com fatores de risco.
  - a) **Forma leve:** paciente 48 horas afebril, sem manifestações de alterações clínicas e laboratoriais.
  - b) **Forma moderada:** paciente afebril há pelo menos sete dias do início dos sintomas e com melhora clínica e laboratorial há pelo menos 72 horas.
  - c) **Forma grave:** considerar o quadro clínico do paciente e somente evoluirá para alta após atender aos critérios de alta da FORMA MODERADA após internação clínica em enfermaria.

Observação: icterícia não é um bom parâmetro de melhora após os sete dias de doença (bilirrubinas – Bb pode aumentar com melhora da função hepática – icterícia persistente e progressiva).

Orientar retorno em caso de piora dos sinais e sintomas, principalmente retorno da febre, sangramentos espontâneos ou rebaixamento do nível de consciência.

## 9.1 Icterícia persistente progressiva

Durante os surtos ocorridos no estado de Minas Gerais no período sazonal 2017/2018, foi observada uma icterícia persistente e progressiva em uma parcela dos pacientes que estavam na transição do período de intoxicação para convalescença ou logo no início da convalescença, após apresentar a forma grave da doença. Os níveis de bilirrubinas (Bb) elevam-se, a despeito da melhora clínica e laboratorial. Apesar de melhora da função hepática (RNI e albumina), os níveis de Bb continuam a subir continuamente. Os níveis de Bb total chegam a 25–30 mg/dl em alguns pacientes, permanecendo elevado cerca de 14–21 dias. Os pacientes não apresentam obstrução na colangiopressonância ou ultrassom, não positivam anticorpos autoimunes, têm propedêutica infecciosa e inflamatória negativa e desfecho de caráter benigno. Por essa complicação ocorrer em pacientes com a forma grave, logo no início da convalescença e após o período de intoxicação, há um grande receio do médico assistente ao acompanhar o paciente, gerando propedêutica desnecessária e prolonga-

mento da internação. Esses pacientes evoluem com redução dos níveis de Bb cerca de 14–21 dias depois (sem receber nenhuma intervenção) e apresentam melhora clínica nos meses subsequentes com normalização completa dos exames de perfil hepático avaliados ambulatoriamente. Portanto, caso os pacientes apresentem a icterícia persistente progressiva, mas apresentem os critérios de alta e ultrassom de abdome sem outra complicação que justifique a elevação de Bb, eles poderão receber alta para acompanhamento ambulatorial semanal até que os níveis de Bb comecem a cair e normalizem. Após a normalização das Bb, o acompanhamento ambulatorial pode ser feito da mesma forma dos outros pacientes, conforme descrito na seção "Seguimento ambulatorial".



# 10

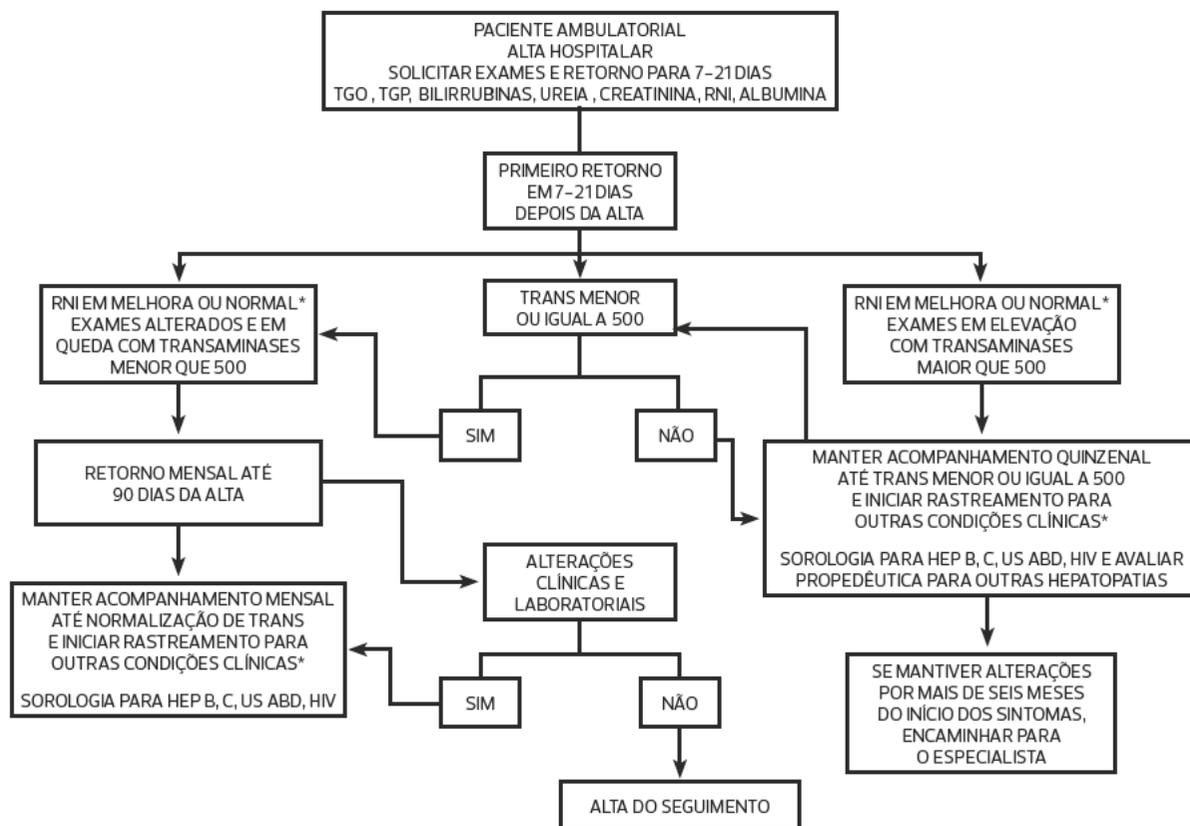
SEGUIMIENTO  
AMBULATORIAL

Todos os pacientes devem ser acompanhados ambulatoriamente (Figura 5), especialmente nos primeiros 90 dias após o início dos sintomas, quando complicações tardias poderão ocorrer. Vários pacientes mantêm alterações de transaminases por meses, em declínio ou com leve aumento (oscilações habituais), porém com melhora lenta e progressiva. Uma parte dos pacientes se queixa de fadiga crônica e alguns demoram em torno de dez meses para normalizar a função hepática. Esses pacientes devem ser acompanhados e investigados para outras doenças hepáticas concomitantes, conforme a seguir.

Acompanhar por no mínimo 90 dias após a alta com exames RNI, PTTa, albumina, hemograma, TGO, TGP, FA, GGT, Bb, ureia e creatinina.

Retornos a cada 30 dias nos primeiros três meses de acordo com sintomatologia e alterações laboratoriais. Após 90 dias do início dos sintomas, podem-se espaçar as consultas e acompanhar os pacientes consoante avaliação clínica. Caso TGO, TGP e Bb não normalizem em 90 dias, acompanhar até a normalização e afastar outras doenças concomitantes (hepatites virais crônicas, esteato-hepatite, doença de Wilson, hemocromatose, hepatopatia esquistossomótica e medicamentosa). Alguns pacientes demoram cerca de dez meses para normalizar as transaminases. Alta ambulatorial: veja critérios no item 10.1.

**Figura 5** – Acompanhamento ambulatorial



Fonte: Adaptado de SES/MG, 2017.

## 10.1 Critérios para alta ambulatorial

1. Assintomático ou astenia persistente com propedêutica hepática e cardiológica negativa.
2. Transaminases normais em dois exames com intervalo de 90 dias.
3. RNI normal ou estável (nos hepatopatas crônicos).
4. Ausência de icterícia.

## 10.2 Complicações tardias

### 10.2.1 Hepatite tardia

Pequena parcela dos pacientes (cerca de 16%) pode apresentar, próximo a 60 dias após o início dos sintomas, nova piora das transaminases, e uma menor parte pode apresentar icterícia (mesmo que não tenha apresentado icterícia nos primeiros 15 dias de doença). Esse novo aumento de transaminases difere das oscilações habituais de pacientes na fase de convalescença da FA. Os níveis de TGO/TGP podem chegar a 2.000 e superar os níveis atingidos nos primeiros dias de doença, momento em que se pensava que ocorria o maior dano hepático. Essa nova ascensão de transaminases foi chamada de hepatite tardia, para facilitar a identificação desta complicação e

a comunicação entre os profissionais de saúde. Esse fenômeno foi observado em pacientes do estado de Minas Gerais durante os surtos de 2017/2018, e todos os pacientes apresentaram desfecho benigno e normalizaram as transaminases.

### **10.2.1.1 Critérios de hepatite tardia**

1. Começa entre 40-70 dias do início dos sintomas.
2. Aminotransferase >500 após melhora clínica e laboratorial inicial.
3. Redução inicial das transaminases em níveis bem abaixo do apresentado nos primeiros 15 dias de doença.
4. ALT > AST (todos os pacientes apresentaram ALT > AST ao contrário dos primeiros 15 dias de doença).

O tempo médio para a normalização dos exames após a hepatite tardia é, de uma forma geral, de 120 dias. A astenia é uma queixa frequente, mas vários pacientes permanecem assintomáticos. Toda a propedêutica para doenças hepáticas concomitantes mostrou-se negativa e todos os pacientes evoluíram sem ou com leve alteração dos fatores de síntese hepáticos (RNI e albumina), sem complicações como ascite e encefalopatia. A biopsia hepática destes pacientes, após 60 dias de sintomas, mostrou resultado do anatomopatológico compatível com FA e imuno-histoquímica positiva para o vírus da FA. Há relato de PCR RNA positivo para FA em fragmento de biopsia depois de 70 dias do início dos sintomas. Esses achados sugerem que o recrudescimento de transaminases pode ser causado por uma reação inflamatória tardia com a presença do vírus viável ou não no tecido hepático. Porém, essa reação inflamatória tem caráter transitório e desfecho benigno e não necessita de tratamento, apenas de acompanhamento médico mais estreito. Os pacientes que apresentaram a hepatite tardia evoluíram com melhora clínica e laboratorial sem necessidade de tratamento.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 10, de 23 de janeiro de 2004. Aprova as diretrizes para uso de Plasma Fresco Congelado – PFC e de Plasma Vírus Inativo. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 28, 26 jan. 2004.

BERNAL, W.; WENDON, J. Acute liver failure. **N. Engl. J. Med.**, v. 26, n. 369, p. 2525–2534, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Febre amarela**: guia para profissionais de saúde. 1. ed. atual. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 23, 18 nov. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2117, de 11 de julho de 2018. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde– SUS, a estratégia para assistência emergencial em casos de Insuficiência Hepática Hiperaguda relacionada a Febre Amarela–IHHFA, por meio da análise e acompanhamento específicos dos transplantes de fígado. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 43, 16 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 3. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf). Acesso em: 8 out. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de contingência para resposta às emergências em saúde pública**: febre amarela. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_contingencia\\_emergencias\\_febre\\_amarela.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_contingencia_emergencias_febre_amarela.pdf). Acesso em: 10 jul. 2019.

CHALASANI, N. *et al.* The prevalence and significance of leukocytosis in upper gastrointestinal bleeding. **Am. J. Med. Sci.**, v. 4, n. 315, p. 233–236, 1998.

CLAASSEN, J. *et al.* Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. **Epilepsia**, v. 2, n. 43, p. 146–153, 2002.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. **J. Hepatol.**, v. 5, n. 66, p. 1047–1081, 2017.

ESTCOURT, L. J. *et al.* Guidelines for the Use of Platelet Transfusions A British Society for Haematology Guideline. **British Society for Haematology**, 2014. Disponível em: [https://b-s-h.org.uk/media/2641/bcsh\\_platelet\\_guideline\\_08\\_08\\_16\\_v2.pdf](https://b-s-h.org.uk/media/2641/bcsh_platelet_guideline_08_08_16_v2.pdf). Acesso em: 2 mar. 2017.

FISHER, N. C. *et al.* Fungal colonisation and fluconazole therapy in acute liver disease. **Liver**, v. 5, n. 18, p. 320–325, 1998.

GARDNER, C. L.; RYMAN, K. D. Yellow Fever: a reemerging threat. **Clin. Lab. Med.**, v. 1, n. 30, p. 237–260, 2010.

HÉBERT, P. C. *et al.* A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. **N. Engl. J. Med.**, v. 6, n. 340, p. 409–4017, 1999.

KAUR, P.; KAUR, G. Transfusion support in patients with dengue fever. **Int. J. Appl. Basic Med. Res.**, v. 4, p. S8–S12, 2014. suppl. 1.

KHAN ASSIR, M. Z. *et al.* Effectiveness of platelet transfusion in dengue Fever: a randomized controlled trial. **Transfus. Med. Hemother.**, v. 5, n. 40, p. 362–368, 2013.

KURUKULARATNE, C. *et al.* When less is more: can we abandon prophylactic platelet transfusion in Dengue fever? **Ann Acad Med Singapore**, v. 12, n. 40, p. 539–545, 2011.

LARSEN, F. S. *et al.* High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. **J. Hepatol.**, v. 1, n. 64, p. 69–78, 2016.

LEE, W. M.; LARSON, A. M.; STRAVITZ, R. T. American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper: The Management of Acute Liver Failure: Update 2011. **AASLD Position Paper**, 2011. Disponível em: <https://www.aasld.org/sites/default/files/201906/AcuteLiverFailureUpdate2011journalformat1.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2017.

LEE, W. M.; STRAVITZ, R. T.; LARSON, A. M. Introduction to the Revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on Acute Liver Failure 2011. **Hepatopathology**, v. 3, n. 55, p. 965–967, 2012.

MINAS GERAIS. Governo do Estado. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. **Manejo Clínico Febre amarela**. Belo Horizonte: SES, 2017. Disponível em: [www.saude.mg.gov.br/febreamarela](http://www.saude.mg.gov.br/febreamarela). Acesso em: 10 jul. 2019.

MONATH, T. P.; BARRETT, A. D. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. **Adv. Virus Res.**, n. 60, p. 343–395, 2003.

- MONATH, T. P. Yellow fever: an update. **Lancet Infectious Diseases**, v. 1, n. 1, p. 11–20, 2001.
- POSSAS, C. *et al.* Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunization. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 113, n. 10, 2018. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02762018001000200&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762018001000200&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 5 nov. 2018.
- ROLANDO, N. *et al.* Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. **Hepatology**, v. 1, n. 11, p. 49–53, 1990.
- ROLANDO, N. *et al.* The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. **Hepatology**, v. 4, pt. 1, n. 32, p. 734–739, 2000.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Comitê de Insuficiência Renal Aguda. **Diretrizes da Associação Médica Brasileira da SBN para Insuficiência Renal Aguda**. São Paulo, 2007. Disponível em: [http://sbn.org.br/app/uploads/Diretrizes\\_Insuficiencia\\_Renal\\_Aguda.pdf](http://sbn.org.br/app/uploads/Diretrizes_Insuficiencia_Renal_Aguda.pdf). Acesso em: 20 jan. 2017.
- SOUZA, G. F.; MOURA, A.; SILVA, B. M. Febre Amarela Silvestre: estudo de 13 casos atendidos no Hospital Eduardo de Menezes em Belo Horizonte/MG. Sessão de pôster In: CONGRESSO MINEIRO DE INFECTOLOGIA, 1., 2004, Belo Horizonte, MG. **Anais [...]**. Belo Horizonte, 2004. p. 75.
- TAUIL, P.L.; SANTOS, J. B.; MORAES, M. A. P. Febre Amarela. In: COURA, J. R. (org.). **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 1765–1775.
- TAVARES, Walter; MARINHO, Luiz Alberto Carneiro. **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. São Paulo: Atheneu, 2005.
- TREIMAN, D. M. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. **N. Engl. J. Med.**, v. 12, n. 339, p. 792–798, 1998.
- TUBOI, S. H. *et al.* Clinical and epidemiologic characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases, 1998–2002. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 2, n. 101, p. 169–175, 2007.
- VASCONCELOS, P. F. da C. Febre amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 2, n. 36, p. 275–293, 2003.
- VERDAL, J. C. R. *et al.* Recomendações para o manejo de pacientes com formas graves de dengue. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**, v. 23, n. 2, p. 125–133, 2011.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Handbook for Clinical Management of Dengue**. Geneva: WHO, 2012. Disponível em: [http://www.wpro.who.int/mvp/documents/handbook\\_for\\_clinical\\_management\\_of\\_dgue.pdf](http://www.wpro.who.int/mvp/documents/handbook_for_clinical_management_of_dgue.pdf). Acesso em 25 jan. 2017.

## ANEXOS

## Anexo A – Ficha Sinan – Frente

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº									
FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE FEBRE AMARELA													
CASO SUSPEITO: Indivíduo com quadro febril aguda (até 7 dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, residente ou procedente de área de risco para febre amarela ou de locais com ocorrência de epizootias em primatas não humanos ou isolamento de vírus em vetores, nos últimos 15 dias, não vacinados contra febre amarela ou com estado vacinal ignorado.													
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação			2 - Individual								
	2	Agravado/doença		Código (CID10)	3	Data da Notificação							
	FEBRE AMARELA		A 9 5,9										
	4	UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)								
6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7		Data dos Primeiros Sintomas							
Notificação Individual	8			Nome do Paciente		9	Data de Nascimento						
	10	(ou) Idade	11	Sexo	12	Gestante	13	Raça/Cor					
	1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano		M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	1 - 1º Trimestre 4 - Idade gestacional Ignorada 9 - Ignorado	2 - 2º Trimestre 5 - Não 6 - Não se aplica	3 - 3º Trimestre	1 - Branca 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado	2 - Preta 3 - Amarela					
	14							Escolaridade					
	0 - Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica												
15	Número do Cartão SUS		16			Nome da mãe							
Dados de Residência	17	UF	18	Município de Residência		Código (IBGE)	19	Distrito					
	20	Bairro		21		Logradouro (rua, avenida,...)		Código					
	22	Número	23		Complemento (apto., casa, ...)		24		Geo campo 1				
	25		Geo campo 2		26		Ponto de Referência		27	CEP			
	28		(DDD) Telefone		29		Zona		30	Pais (se residente fora do Brasil)			
	1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado												
	Dados Complementares do Caso												
Ocupação	31		Data da Investigação		32				Ocupação				
	33									Informar os dados da investigação entomológica (mosquitos) e de epizootias			
Antecedentes Epidemiológicos	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado												
	<input type="checkbox"/> Ocorrência de Epizootias (Mortandade de macacos: conhecidos como guariba, bugio, saguis, micos, macaco aranha, macaco prego, guigó, soim, etc.)												
	<input type="checkbox"/> Isolamento de vírus em mosquitos												
<input type="checkbox"/> Presença de mosquito <i>Aedes aegypti</i> em área urbana (Observar período de viremia do paciente)													
34			Vacinado Contra Febre Amarela			1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	35		Caso Afirmativo, Data	36	UF		
37		Município		Código (IBGE)		38		Unidade de Saúde		Código			
Dados Clínicos	39			Sinais e Sintomas			1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/> Sinais hemorrágicos (hematêmese, melena, epistaxe, gengivorragia, etc.)					
	<input type="checkbox"/> Dor abdominal			<input type="checkbox"/> Sinal de Faget (temperatura alta e frequência cardíaca lenta)			<input type="checkbox"/> Distúrbios de excreção renal (oligúria e/ou anúria)						
Atendimento	40			Ocorreu Hospitalização?			1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	41		Data da Internação		42	UF
	43		Município		Código (IBGE)		44		Unidade de Saúde		Código		
Dados do Laboratório	45											Exames inespecíficos (anotar o maior valor encontrado, independente da data de coleta)	
	Bilirrubina Total			_____ mg/dl			AST (TGO)			_____ UI			
Bilirrubina Direta			_____ mg/dl			ALT (TGP)			_____ UI				
Febre Amarela			Sinan NET			SVS			17/01/2011				

**Anexo B – Ficha Sinan – Verso**

Dados Laboratoriais	<b>Exame Sorológico (IgM)</b>					
	46 Data da Coleta (1ª Amostra)		47 Resultado da 1ª amostra <input type="checkbox"/>		48 Data da Coleta (2ª Amostra)	
			1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado		49 Resultado da 2ª amostra <input type="checkbox"/>	
					1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado	
	<b>Isolamento Viral</b>					
	50 Material Coletado <input type="checkbox"/>		51 Data da Coleta		52 Resultado do isolamento <input type="checkbox"/>	
	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado				1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado	
	<b>Histopatologia</b>			<b>Imunohistoquímica</b>		
	53 Resultado <input type="checkbox"/>			54 Resultado <input type="checkbox"/>		
	1 - Compatível 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado			1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado		
<b>RT-PCR</b>						
55 Data da Coleta		56 Resultado <input type="checkbox"/>				
		1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado				
Conclusão	57 Classificação Final <input type="checkbox"/>					
	1 - Febre Amarela Silvestre 2 - Febre Amarela Urbana 3 - Descartado (especificar)					
	58 Critério de Confirmação/Descarte <input type="checkbox"/>					
	1 - Laboratorial 2 - Clínico-Epidemiológico					
	<b>Local Provável de Infecção</b>					
	59 Caso autóctone do município de residência <input type="checkbox"/>		60 UF		61 País	
	1 - Sim 2 - Não 3 - Indeterminado				62 Município	
					Código (IBGE)	
	63 Distrito		64 Bairro		65 Localidade	
66 Doença Relacionada ao Trabalho <input type="checkbox"/>			67 Atividade desenvolvida no local provável de infecção <input type="checkbox"/>			
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			1 - Trabalho 2 - Turismo 3 - Lazer 9 - Ignorado			
68 Evolução do Caso <input type="checkbox"/>						
1 - Cura 2 - Óbito por febre amarela 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado						
69 Data do Óbito		70 Data do Encerramento				

**Informações complementares e observações**

Descrever se houve deslocamento para área rural dentro do município de residência ou para outros municípios (no período de 15 dias anteriores ao início de sinais e sintomas)

Data	UF	MUNICÍPIO	País	Meio de Transporte

Anotar todas as informações consideradas importantes e que não estão na ficha (ex: outros dados clínicos, dados laboratoriais, laudos de outros exames e necrópsia, etc.)

Investigador	Município/Unidade de Saúde		Cód. da Unid. de Saúde	
	Nome	Função	Assinatura	
	Febre Amarela	Sinan NET	SVS	17/01/2011

## Anexo C – Critérios de Definição e Classificação de Insuficiência Renal Aguda – IRA

### Quadro 1 – Critérios de Definição e Classificação de Insuficiência Renal Aguda (IRA)

Estágios	Creatinina sérica	Diurese
Estágio 1	Aumento de 0,3 mg/dl ou aumento de 150–200% do valor basal (1,5 a 2 vezes)	< 0,5 ml/kg/h por 6 horas
Estágio 2	Aumento >200–300% do valor basal (>2– 3 vezes)	< 0,5 ml/kg/h por > 12 horas
Estágio 3	Aumento >300% do valor basal (>3 vezes ou Cr sérica ≥ 4,0 mg/dl com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dl)	< 0,3 ml/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas

Fonte: SBN, 2007.

## Anexo D – Transfusão de hemocomponentes

### TRANSFUÇÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS (CH)

#### Concentrado de hemácias (CH) para manter dosagem de hemoglobina (HB) > 7,0 g/dL

Utilizar em adultos transfusão de uma unidade de concentrado de hemácias e em crianças de 10 a 15 mL/kg/dose de CH. Infusão deve ocorrer duas a quatro horas em acesso exclusivo.

No choque hemorrágico, além do suporte de CH, deve-se considerar a possibilidade de coagulopatia dilucional. Nessas situações, considerar a transfusão de CH e plasma fresco congelado (PFC) numa proporção de CH:PFC = 1:1 ou 1,5:1 ou de acordo com o protocolo de transfusão maciça do serviço. Essa reposição deve ser avaliada sempre utilizando parâmetros laboratoriais.

### TRANSFUÇÃO DE CONCENTRADO DE PLAQUETAS (CP)

Em geral, não há indicação de transfusão profilática na FA, mesmo com contagens plaquetárias abaixo de 30.000/mm<sup>3</sup>, uma vez que a transfusão não resulta em incremento plaquetário satisfatório, dada a natureza imune ou de consumo da plaquetopenia.

### Quadro 1 – Indicação de transfusão plaquetária em pacientes com arboviroses

Alvo de plaquetas	Indicação da transfusão
Inferior a 100.000/mm <sup>3</sup>	Sangramento ou suspeita de sangramento em sistema nervoso central (SNC) e/ou retiniano.
Inferior a 50.000/mm <sup>3</sup>	Sangramento ativo importante (exceto em SNC) ou preparo para procedimentos invasivos (cirurgias, cateter, punção lombar, paracentese)
Inferior a 20.000/mm <sup>3</sup>	Caso tenha risco de sangramento aumentado (Ex.: febre, presença de esplenomegalia).
>10.000	Apesar de não haver benefício na transfusão profilática, a transfusão deve ser avaliada caso a caso.

Fonte: SAS, 2015 e Anvisa, 2015.

Existem estudos recentes disponíveis demonstrando ausência de efeito benéfico da transfusão de CP em pacientes portadores de outras arboviroses com plaquetopenias graves, portanto a transfusão de CP deve ser criteriosa e sempre na presença de sangramentos e/ou necessidade de realização de procedimentos invasivos.

## **PRODUTOS PLAQUETÁRIOS DISPONÍVEIS NOS SERVIÇOS DE HEMOTERAPIA (SH)**

- Plaquetas randômicas obtidas de sangue total: volume médio de 50 mL. Conteúdo de no mínimo  $5.5 \times 10^{10}$ /unidade. A dose no paciente adulto deve conter no mínimo  $3.0 \times 10^{11}$ /unidade, portanto a dose terapêutica deve conter no mínimo 6 U de CP randômicas.
- Pool de plaquetas obtidas de ST: volume médio de 250 mL. Dose: um pool para um adulto de 70–80 kg.
- CP obtidos por aférese (CP-AF): volume de 250 a 300 mL. Uma unidade contendo no mínimo  $3.0 \times 10^{11}$  para um adulto de 70–80 kg, portanto uma unidade corresponde a dose terapêutica.
- Crianças: 5 a 10 mL/kg/dose de CP randômicas ou CP-AF (crianças até 30 kg).

Como o baixo rendimento a transfusão é relativamente comum nesses pacientes, a transfusão deve ocorrer preferencialmente com plaquetas do mesmo grupo sanguíneo do paciente. Na ausência da CP isogrupo, a utilização de outros grupos sanguíneos pode ser realizada.

Transfusão pode ser repetida até de 8/8 ou de 6/6 horas nos casos de sangramento grave ativo com o objetivo de manter plaquetas, como recomendado no Quadro 2. A infusão pode ser realizada em até duas horas. O controle laboratorial deve ser frequente para acompanhar o rendimento das transfusões.

Em situações complexas de baixo rendimento das transfusões de CPs, solicitar ajuda do especialista.

## **TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC) E CRIOPRECIPTADO (CRIO)**

A transfusão de PFC e CRIO deve ser utilizada na falência hepática aguda grave, quando há menor produção dos fatores de coagulação, associada ou não ao consumo deles. A transfusão está indicada em caso de sangramento grave, nas transfusões maciças ou necessidade de procedimentos invasivos nos pacientes com alteração significativa no coagulograma.

A transfusão deve ser preferencialmente isogrupo, no entanto, se não houver o produto disponível, podem ser utilizados outros grupos sanguíneos, respeitando a compatibilidade do sistema ABO.

## Quadro 2 – Indicação e dose de transfusão de plasma fresco congelado

<b>PLASMA FRESCO CONGELADO</b> Dose no adulto: 10 a 20 mL/kg de peso/dose, infusão em até uma hora. Dose na criança: 10 mL/kg de peso/dose, infusão em até uma hora.			
Transfundir plasma somente se sangramento ativo ou antes de procedimentos invasivos na vigência de alteração no coagulograma.	Parâmetros laboratoriais	Tipo de sangramento	Frequência da dose
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Atividade de Protrombina &lt;60% ou INR<sup>#</sup> &gt;1,5 – 1,6</li><li>• PTTa/<sup>o</sup>Controle &gt;1,5</li></ul>	Leve	24/24 horas
		Moderado	12/12 horas
		Grave	Até de 6/6 horas (dose diária não superior a 30 mL/kg de peso/dia)

Fonte: SAS, 2015 e Anvisa, 2015.

<sup>#</sup>Índice Normalizado Internacional.

<sup>o</sup>Relação PTTa/Controle do dia.

- A transfusão de crioprecipitado (Crio) deve ser realizada para ofertar principalmente fibrinogênio, quando ele se encontra baixo na falência hepática em que há uma menor produção de fibrinogênio, na coagulação intravascular disseminada e no choque hemorrágico com reposição sanguínea volumosa (transfusão maciça) quando há um consumo e diluição dessa proteína.

O objetivo da transfusão é manter o fibrinogênio >100–150 mg/dL em adultos e crianças. Em gestantes e puérperas imediatas manter o fibrinogênio >200 mg/dL.

- Transfusão de crioprecipitado (Crio) – Dose no adulto: 1 a 1,5U a cada 7 a 10 kg de peso. Caso fibrinogênio <100–150 mg/dL para paciente com sangramento ativo ou que fará algum procedimento invasivo. Cada unidade possui 10 a 15 mL e deve ser infundida livre, não excedendo uma hora.
- Crianças: 10 mL/kg infusão livre, não podendo exceder uma hora.

### EVENTOS ADVERSOS

Como em toda transfusão de hemocomponentes, podem ocorrer reações transfusionais imediatas como: febril não hemolítica e alérgicas, sendo algumas graves e com altas taxas de mortalidade como as reações hemolíticas, o Trali (Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão), o Taco (Sobrecarga Volêmica Associado à Transfusão) e as reações alérgicas graves. Podem ocorrer reações tardias como aloimunizações e transmissão de doenças infecciosas (raras). Então, toda transfusão deve ser acompanhada pela equipe assistente, e, em caso de reação, o paciente deve ser prontamente atendido e os órgãos sanitários notificados.

### IMPORTANTE

- Nos casos críticos em que não há resposta clínico-laboratorial esperada ou em caso de dúvidas, consultar o hematologista/hemoterapeuta da instituição ou da Agência Transfusional.
- Eventos adversos (reações transfusionais) devem ser prontamente diagnosticados, tratados, investigados, comunicados e notificados, conforme previsto pelo Sistema Nacional de Hemovigilância).

## REFERÊNCIAS DOS ANEXOS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Marco conceitual e operacional de hemovigilância**: guia para a hemovigilância no Brasil. Brasília, DF: ANVISA, 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/404938/Marco+Conceitual+e+Operacional+de+Hemovigil%C3%A2ncia+-+Guia+para+a+Hemovigil%C3%A2ncia+no+Brasil/495fd617-5156-447d-ad22-7211cdbab8a7>. Acesso em: 8 out. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Guia para o uso de hemocomponentes**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_uso\\_hemocomponentes\\_2ed.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_uso_hemocomponentes_2ed.pdf). Acesso em: 8 out. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. **Ficha de notificação/investigação de casos suspeitos de Febre Amarela**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: [http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Febre%20Amarela/Febre\\_Amarela\\_v5.pdf](http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Febre%20Amarela/Febre_Amarela_v5.pdf). Acesso em: 13 nov. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Comitê de Insuficiência Renal Aguda. **Diretrizes da Associação Médica Brasileira da SBN para Insuficiência Renal Aguda**. São Paulo, 2007. Disponível em: [http://sbn.org.br/app/uploads/Diretrizes\\_Insuficiencia\\_Renal\\_Aguda.pdf](http://sbn.org.br/app/uploads/Diretrizes_Insuficiencia_Renal_Aguda.pdf). Acesso em: 20 jan. 2017.



Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde  
[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)

DISQUE SAÚDE **136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

Governo  
Federal