



# CAPACITAÇÃO EM MANEJO CLÍNICO DA FEBRE AMARELA ATENÇÃO ESPECIALIZADA

VITOR ALMEIDA BORGES

MÉDICO INFECTOLOGISTA E INTENSIVISTA

DIRETOR TÉCNICO DO IEISS / SES-RJ



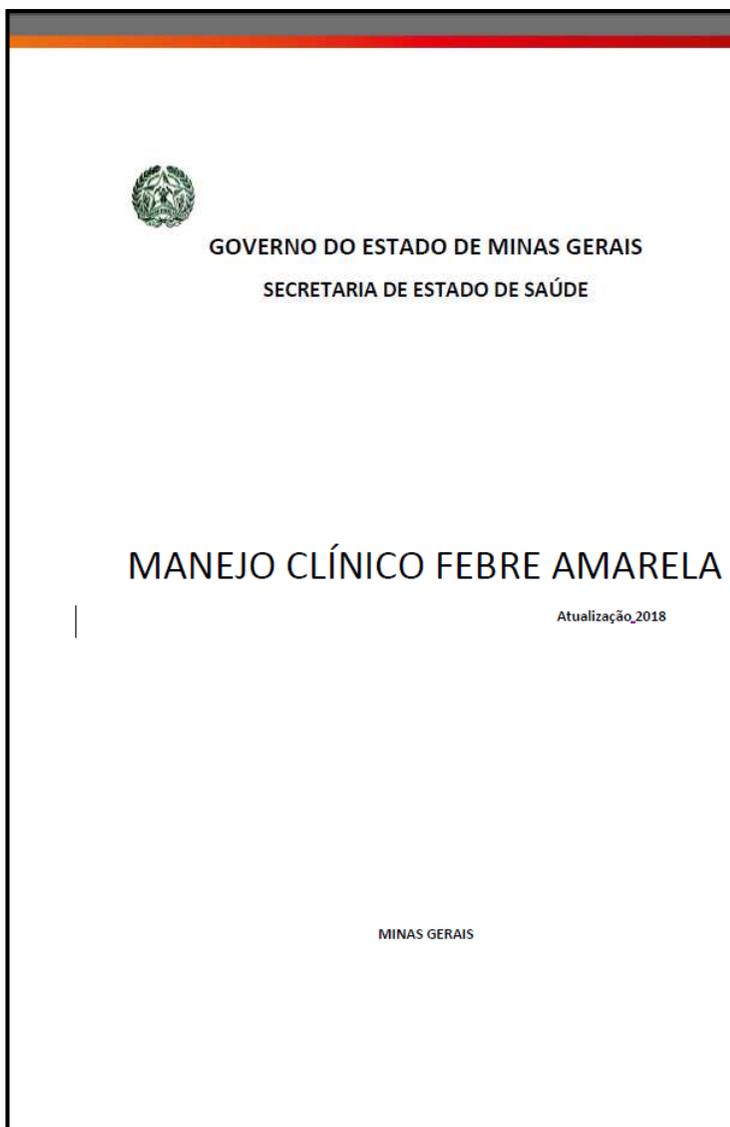
teiro

Dicas de Diagnóstico e Manejo Inicial

Classificação de Risco

Estimando a Gravidade e Prognóstico

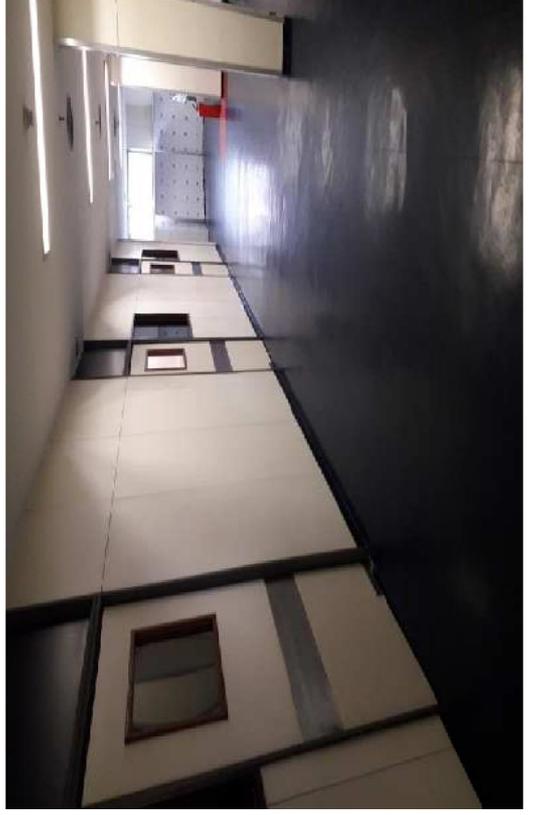
Manejo Clínico das Disfunções Orgânicas



## Reuniões de Experts / OPAS

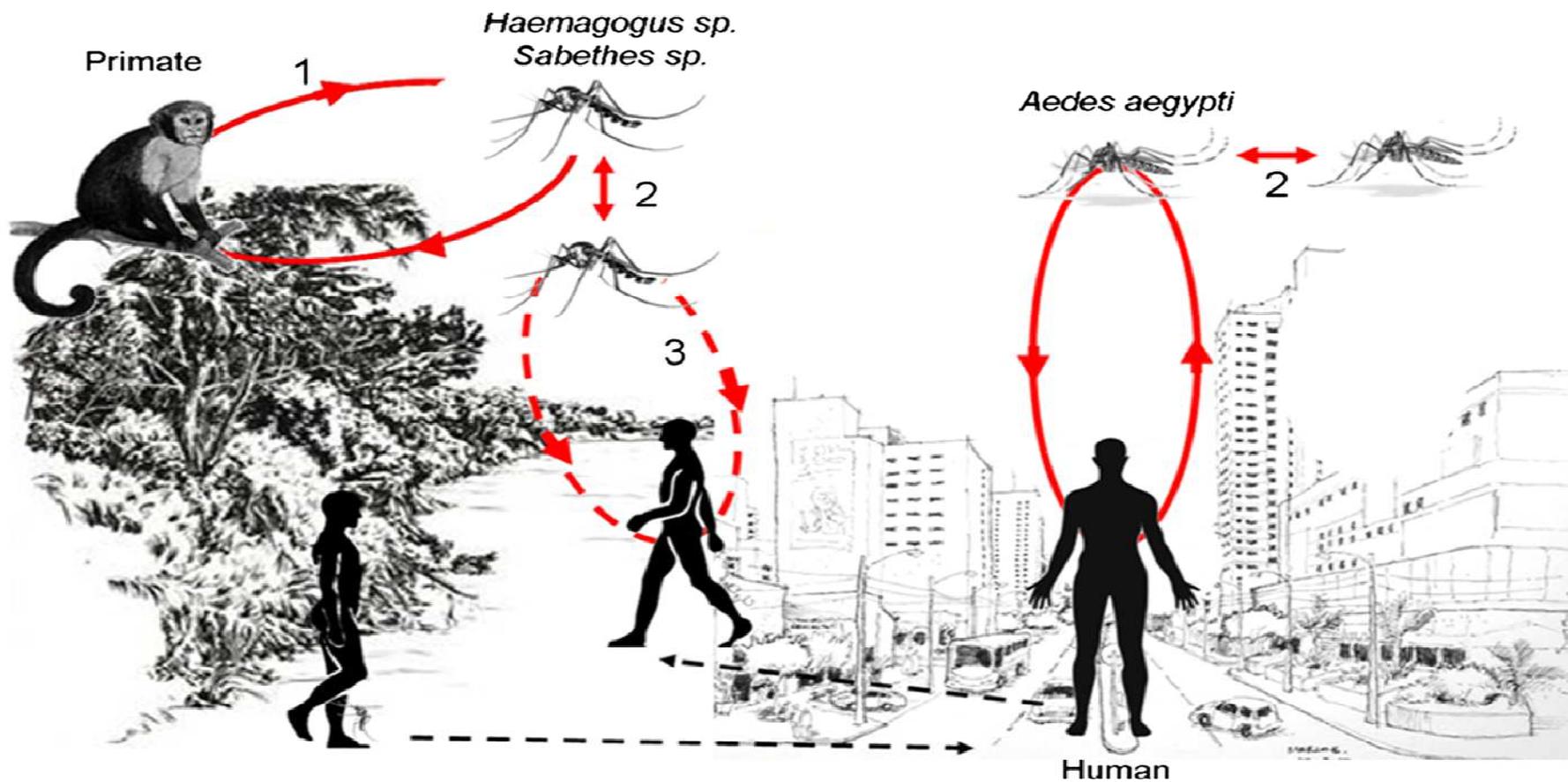
- > Julho 2018 : OFICINA DE DISCUSSÃO DO GUIA DE MANEJO (BH)
- > Set 2018 : REUNIÃO DIRETRIZ CLINICA (RECIFE)
- > 2019: REUNIÃO REVISÃO E PLANEJAMENTO (BH)







# DICAS PARA DIAGNÓSTICO E MANEJO INICIAL



**Jungle Yellow Fever**

**Urban Yellow Fever**

*Quaresma et al., Rev. Med. Virol. 2013*

**S**  
Í  
N  
D  
R  
O  
M  
E

**F**  
E  
B  
R  
I  
L

**I**  
C  
T  
E  
R  
O

**H**  
E  
M  
O  
R  
R  
Á  
G  
I  
C  
A

**A**  
G  
U  
D  
A



Arboviroses – DEN/Chik/Zika

Leptospirose

Sepse

Febre Maculosa Brasileira

Febre Tifóide

Hantavirose

Leishmaniose Visceral

Hepatites Virais

Malária



## **CASO SUSPEITO - SURTO**

Indivíduo com febre (relatada ou aferida) de início súbito, com duração de até 07 dias acompanhada de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: cefaléia, mialgia, lombalgia, mal estar, calafrios, náuseas, tonteira, dor abdominal, icterícia, manifestações hemorrágicas, elevação de transaminases superior a cinco vezes o valor de referência;

Indivíduo residente ou procedente nos últimos 15 dias de área de risco (com casos confirmados e/ou com casos de primatas não humanos confirmados);

**Independente de estado vacinal.**

## **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

EXAMES: SANGUE, URINA, LIQUOR, SALIVA, TECIDOS

Imunologia com captura de anticorpos IgM (MAC-ELISA): a partir do 6º dia de sintomas

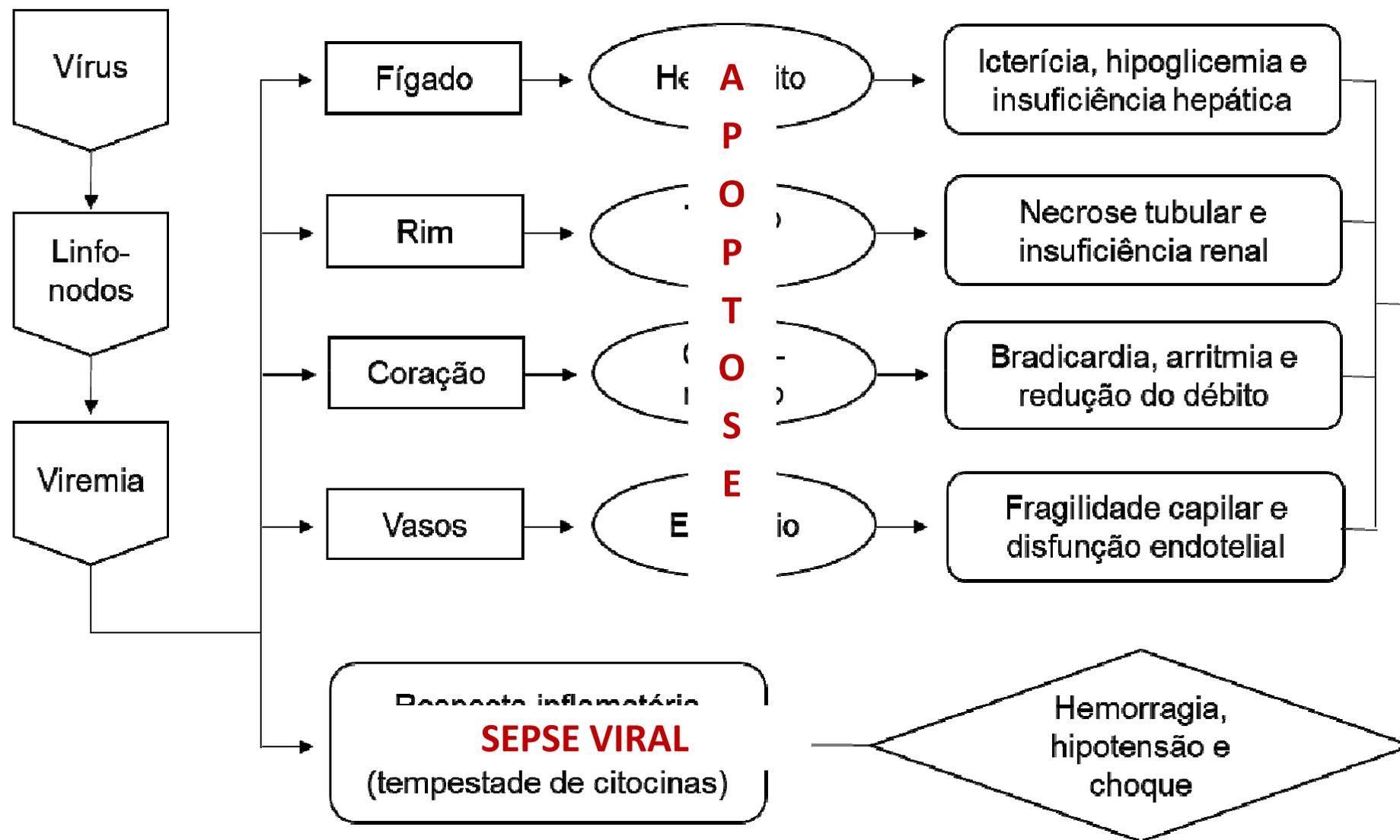
Detecção de fragmento viral ou detecção do genoma do vírus pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) em

tempo real: até 5º dia de sintomas ou no máximo 24h após óbito

Imunohistoquímica (IHQ) para detecção de antígenos virais nos tecidos no máximo 24h após óbito

Exames complementares após óbito coleta de fragmento de fígado e punção lombar (coleta de PCR viral)

F  
I  
S  
I  
O  
P  
A  
T  
O  
G  
E  
N  
I  
A



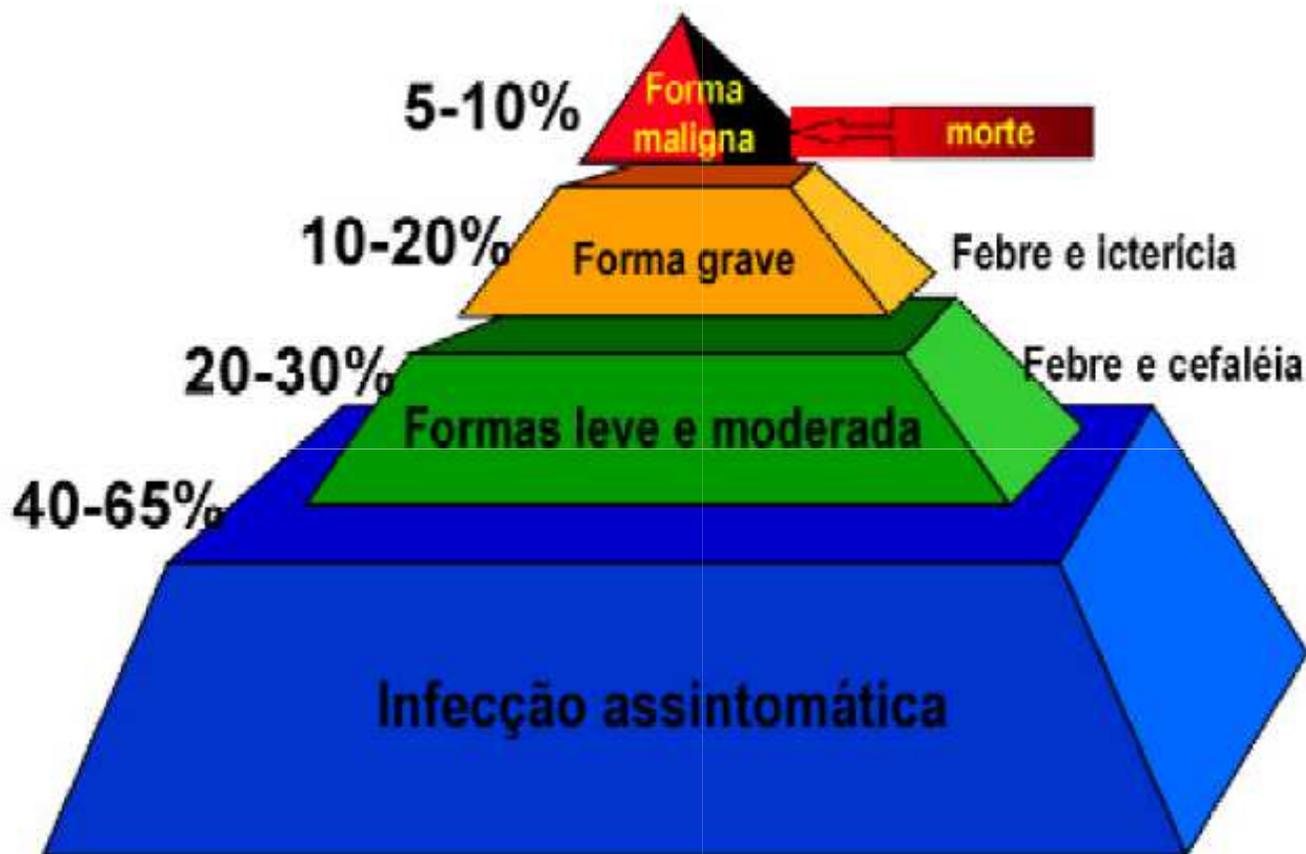


Figura 6 - O "iceberg" da febre amarela. Distribuição das formas clínicas.

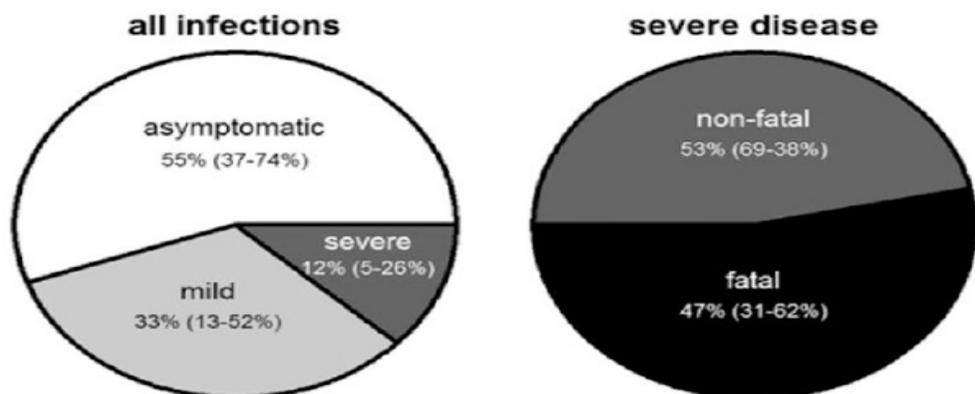
*Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014 August ; 108(8): 482–487. doi:10.1093/trstmh/tru092.

## The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases

Michael A. Johansson<sup>a,\*</sup>, Pedro F. C. Vasconcelos<sup>b</sup>, and J. Erin Staples<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease Control & Prevention, Fort Collins, Colorado, USA

<sup>b</sup>Instituto Evandro Chagas, Department of Arbovirology and Hemorrhagic Fevers, Ministry of Health, Ananindeua, Pará State, Brazil



	Mean	Overall 95% CI <sup>a</sup>	New study 95% CI <sup>b</sup>
Among infected			
Asymptomatic $p_{AI}$	0.55	0.37–0.74	0.1–0.87
Mild $p_{MI}$	0.33	0.13–0.52	0.02–0.75
Severe $p_{SI}$	0.12	0.05–0.26	0.01–0.45
Among severe			
Fatal $p_{FS}$	0.47	0.31–0.62	0.10–0.84

<sup>a</sup>95% credible interval for overall mean.

<sup>b</sup>95% credible interval for a new study in an unknown location.

- Para cada caso grave: 9 (1 – 70) casos assintomáticos ou leves;
- Para cada óbito: 21 (3 – 239) outras infecções, sendo 12 ( 1 - 145) infecções assintomáticas, 8 (0 – 100) casos leves e 1 ( 0 – 9) caso grave não fatal.

Período da infecção 3-6 dias (virêmica)		Período da remissão 2-24 horas	Período de intoxicação 3-8 dias	Convalescência 2-4 semanas	Convalescência a Duração de Meses
Febre			<b>RECUPERAÇÃO</b>		
Características clínicas	Dores de cabeça Mialgia Dores lombares Náuseas Mal-estar Prostração Tonturas Hiperemia <b>Bradycardia</b> (sinal de Faget)	Atenuação dos sintomas	Dores de cabeça Dor epigástrica Vômitos Prostração  <b>MORTE</b> Mal-estar Icterícia Oligúria – anúria Fígado mole Hipotensão – choque Torpor – coma	Astenia	<b>Astenia prolongada</b>
Características laboratoriais	Leucopenia Neutropenia <b>Proteína reativa C - baixa</b> AST>ALT Proteinúria		Hipotermia Hemorragia Convulsões Trombocitopenia Leucocitose	Anticorpo	<b>TGP&gt;TGO*</b> <b>*Oscilações frequentes, e em até 16% dos casos maior que nos 1os 10 dias de doença</b>
Infecção e imunidade	Viremia		AST>ALT Proteinúria Azotemia Hipoglicemia Acidose Anticorpo		<b>Icterícia pode ocorrer na nessa fase mesmo sem ter ocorrido nos 1os 10 dias de doença</b>
					<b>Coagulograma e albumina alteram pouco e normalizam</b>
					<b>Função renal e plaquetas normalizam</b>
					<b>Desfecho benigno</b>

Adaptado de TP Monath. Yellow fever: an update. Lancet Inf Dis 2001 e Tratamento Clínico dos Pacientes com Febre Amarela Guia provisório OMS, Setembro de 2016



## Algumas lições com o ciclo epidêmico 2016/2018

FA é doença DINÂMICA (pacientes chegam “bem”)

FA é doença GRAVE

O manejo é COMPLEXO

O manejo é HOSPITALAR

TEMPO DE SINTOMAS (DIAS)	5	Min 1	Max 26
<b>VACINA</b>			
sim	17 (22%)		
Não/Desc	59 (78%)		
<b>CO-MORBIDADES</b>			
etilismo	28 (37%)		
DRC	1 (1%)		
tabagismo	14 (18%)		
HAS	18 (24%)		
DM	2 (3%)		
<b>Classificação SES</b>			
A	6.6%		
B	11%		
C	83%		

SINAIS/SINTOMAS	
febre	65 (86%)
anorexia	26 (34%)
cefaléia	41 (54%)
sgto menor	10 (13%)
sgto maior	12 (16%)
mialgia	48 (63%)
n/v	32 (42%)
artralgia	3 (4%)
rash	2 (3%)
oliguria	22 (29%)
confusão	16 (21%)
instabilidade hemod	5 (7%)
dispneia	6 (8%)
icterícia	40 (53%)
dispneia	6 (8%)

Análise da distribuição das variáveis epidemiológicas pesquisadas segundo a letalidade por febre amarela (casos confirmados), e respectiva análise univariada (Risco Relativo e Intervalo de 95% de Confiança)

Variável		Óbito		RR	IC95%	p*
		Sim	Não			
Sexo						0,33
	Masculino	33(49,2%)	34(50,8%)	1		
	Feminino	6(66,,7%)	3(33,3%)	1,35	0,81-2,27	
Idade(anos)						0,65
	<50	21(53,9%)	18(46,1%)	1,11	0,71-1,71	
	50 ou +	18(48,,7%)	19(51,3%)	1		
Tempo de evolução (dias)						0,03
	Até 4	18(69,2%)	8(30,8%)	2,17	1,15-4,09	
	5	10(52,6%)	9(47,4%)	1,41	0,82-2,43	
	>5	9(33,3%)	18(66,7%)	1		
Vacina previa						0,09
	Sim	7(41,2%)	10(58,8%)	1		
	Não	15(68,2%)	7(31,8%)	1,67	0,88-3,12	

**Coorte 2017 – Hospital Santa Rosália MG – dados não publicados**



Etilismo						0,02
	Sim	19(67,9%)	9(32,1%)	1,83	1,05-3,19	
	não	10(37,0%)	17(63,0%)	1		
DRC						0,26
	Sim	0	1(100,0%)	1		
	não	32(56,1%)	24(42,9%)	2,33	1,72-3,15	
Tabagismo						0,13
	Sim	5(35,7%)	9(64,3%)	1		
	não	25(59,5%)	17(40,5%)	1,67	0,79-3,57	
DM						<0,001
	Sim	2(100,0%)	0	10	3,41-29,3	
	não	30(52,6%)	27(47,%)	1		
HAS						0,32
	Sim	8(44,4%)	10(55,6%)	1		
	não	24(58,5%)	17(41,5%)	1,32	0,74-2,33	

**Coorte 2017 – Hospital Santa Rosália MG – dados não publicados**

Análise da distribuição das variáveis clínicas pesquisadas segundo a letalidade por febre amarela (casos confirmados), e respectiva análise univariada (Risco Relativo e Intervalo de 95% de Confiança)

Variável	Óbito		RR	IC95%	p*
	Sim	Não			
Febre					0,30
	Sim	33(50,8%)	32(49,2%)		
	não	5(71,4%)	2(28,6%)	1,41	0,83-2,38
Anorexia					0,71
	Sim	13(50,0%)	13(50,0%)	1	
	não	24(54,55%)	20(45,5%)	1,08	0,68-1,76
Icterícia					0,008
	Sim	27(67,5%)	13(32,5%)	1,86	1,13-3,06
	não	12(36,4%)	21(63,6%)	1	
Cefaleia					0,87
	Sim	22(53,7%)	19(46,3%)	1,04	0,66-1,63
	não	15(51,7%)	14(48,3%)	1	
SGTO menor					0,01
	Sim	9(90,0%)	1(10,0%)	1,92	1,37-2,69
	não	29(46,8%)	33(53,2%)	1	
SGTO maior					0,09
	Sim	9(75,0%)	3(25,0%)	1,55	1,02-2,35

**Coorte 2017 – Hospital Santa Rosália MG – dados não publicados**

<b>Mialgia</b>						0,18
	<b>Sim</b>	28(58,3%)	20(41,7%)	1,43	0,82-2,48	
	<b>não</b>	9(40,9%)	13(59,1%)	1		
<b>N/V</b>						0,05
	<b>Sim</b>	21(65,6%)	11(34,4%)	1,56	0,99-2,44	
	<b>não</b>	16(42,1%)	22(57,9%)	1		
<b>Oligúria</b>						<0,001
	<b>Sim</b>	21(95,5%)	1(4,5%)	2,80	1,88-4,17	
	<b>não</b>	17(34,0%)	33(66,0%)	1		
<b>Confusão</b>						0,002
	<b>Sim</b>	14(87,5%)	2(12,5%)	2,03	1,43-2,88	
	<b>não</b>	25(43,1%)	33(56,9%)	1		
<b>Instab HD</b>						0,031
	<b>Sim</b>	5(100,0%)	0	2	1,58-2,53	
	<b>não</b>	34(50,0%)	34(50,0%)	1		
<b>Artralgia</b>						0,605
	<b>Sim</b>	2(66,7%)	1(33,3%)	1,30	0,55-3,05	
	<b>não</b>	21(51,2%)	20(48,8%)	1		
<b>Rash</b>						0,17
	<b>Sim</b>	2(100,0%)	0	1,97	1,56-2,48	
	<b>não</b>	36(50,7%)	35(49,3%)	1		
<b>Dispneia</b>						0,12
	<b>Sim</b>	5(83,3%)	1(16,7%)	1,67	1,08-2,56	
	<b>não</b>	34(50,0%)	34(50,0%)	1		



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FREQUÊNCIA %
Depressão do sensório	12,8%
Confusão	13,9%
Convulsão	6,1%
Glasgow	14 ± 2,2 (15; 0)
Cefaleia	67,3%
Mialgia	71,9%
Artralgia	13,2%
Febre	88,3%
Astenia	40,2%
Exantema	4,6%
Qualquer sangramento	21,4%
Sangramento grave	13,5%
Epistaxe	3,6%
Gengivorragia	6,1%
Hematemese	11,4%
Hematoquesia	2,5%
Melena	3,6%
Petéquias	2,5%

**COORTE – Hospital Eduardo de Menezes – MG 2017/2018**



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FREQUÊNCIA %
Dor abdominal	75 (26,7%)
Diarreia	51 (18,2%)
Vômitos	<b>114 (40,6%)</b>
Icterícia ao exame físico	92 (32,7%)
Uso O2 suplementar	<b>54 (19,2%)</b>
O2 intubação orotraqueal	33 (11,7%)
Dispneia	28 (10,0%)
Tosse	10 (3,6%)
Oligúria	46 (16,4%)
Hemodiálise na admissão	<b>30 (10,7%)</b>
Uso de aminas na admissão	<b>33 (11,7%)</b>
Má perfusão	18 (6,4%)
Frequência cardíaca (bpm)	65 ± 15,7 (62; 18)
Pressão arterial média (mmHg)	83 ± 13,4 (83; 16)
Classificação SES MG 2017	
Forma leve	21 (7,5%)
Forma moderada	89 (31,7%)
Forma grave	171 (60,8%)

**COORTE – Hospital Eduardo de Menezes – MG 2017/2018**

## Severe yellow fever in Brazil: clinical characteristics and management

Li Ho<sup>1,2</sup>, MD, PhD<sup>1,\*</sup>, Daniel Joelsons, MD<sup>1</sup>, Gabriel F.C. Leite, MD<sup>1</sup>, M.S. Malbouisson, MD, PhD<sup>2</sup>, Alice T.W. Song, MD, PhD<sup>3</sup>, Beatriz Perondi, MD<sup>4</sup>, C. Andrade, MD, PhD<sup>5</sup>, Lécio F. Pinto, MD, PhD<sup>6</sup>, Luiz A.C. D’Albuquerque, MD, PhD<sup>6</sup>, Aluisio A.C. Segurado, MD, PhD<sup>1</sup> and Hospital das Clínicas Yellow Fever Reference Group<sup>1</sup>

**Table 1.** Demographic and baseline clinical characteristics of 79 patients admitted to the intensive care unit due to laboratory-confirmed severe yellow fever, São Paulo, January–March 2018

Characteristic	n (%)	Median (IQR)
Male	64 (81)	
Age, years		42 (33–56)
Alcohol use	29 (37)	
Previous medical condition		
Hypertension	19 (24)	
Diabetes mellitus	10 (13)	
Time between disease onset and admission to ICU, days		6 (2–12)
Initial symptoms until admission to ICU		
Fever	70 (89)	
Nausea	69 (87)	
Abdominal pain	57 (72)	
Myalgia	51 (65)	
Headache	46 (58)	
Vomiting	37 (47)	
Bleeding	26 (33)	
Diarrhoea	16 (20)	
Jaundice	15 (19)	
Yellow fever vaccination		
Unvaccinated	48 (61)	
Vaccinated		
Shortly after disease onset	3 (4)	
< 10 days before disease onset	5 (6)	
≥ 10 days before disease onset	3 (4)	
Susceptibility to other viral hepatitis		
Hepatitis A <sup>a</sup>	13 (17)	
Hepatitis B <sup>b</sup>	59 (75)	
Hepatitis C <sup>c</sup>	75 (95)	

Seronegative to hepatitis A.  
Anti-HBc and anti-HBc negative.  
Anti-HCV negative.



# CLASSIFICAÇÃO DE RISCO

# MANEJO CLÍNICO EM CASOS SUSPEITOS DE FEBRE AMARELA

Março/2019

## DEFINIÇÃO DE CASO SUSPEITO DE FEBRE AMARELA

- Febre de até 7 dias associado aos seguintes sinais ou sintomas: cefaleia, náusea, vômitos, calafrios, dor abdominal, mialgia, dor lombar, icterícia, manifestações hemorrágicas
- +  
• Residente ou procedente nos últimos 15 dias de região de área de risco (matas, rios, área rural)
- +  
• Sem comprovação vacinal ou vacinação há menos de 10 dias

## NOTIFICAÇÃO IMEDIATA À SMS

Notificar CIEVS no  
(41) 99117 3500  
e SINAN

## COLETA DE SANGUE

Referenciar paciente à rede se indisponibilidade de exames laboratoriais no local de primeiro atendimento

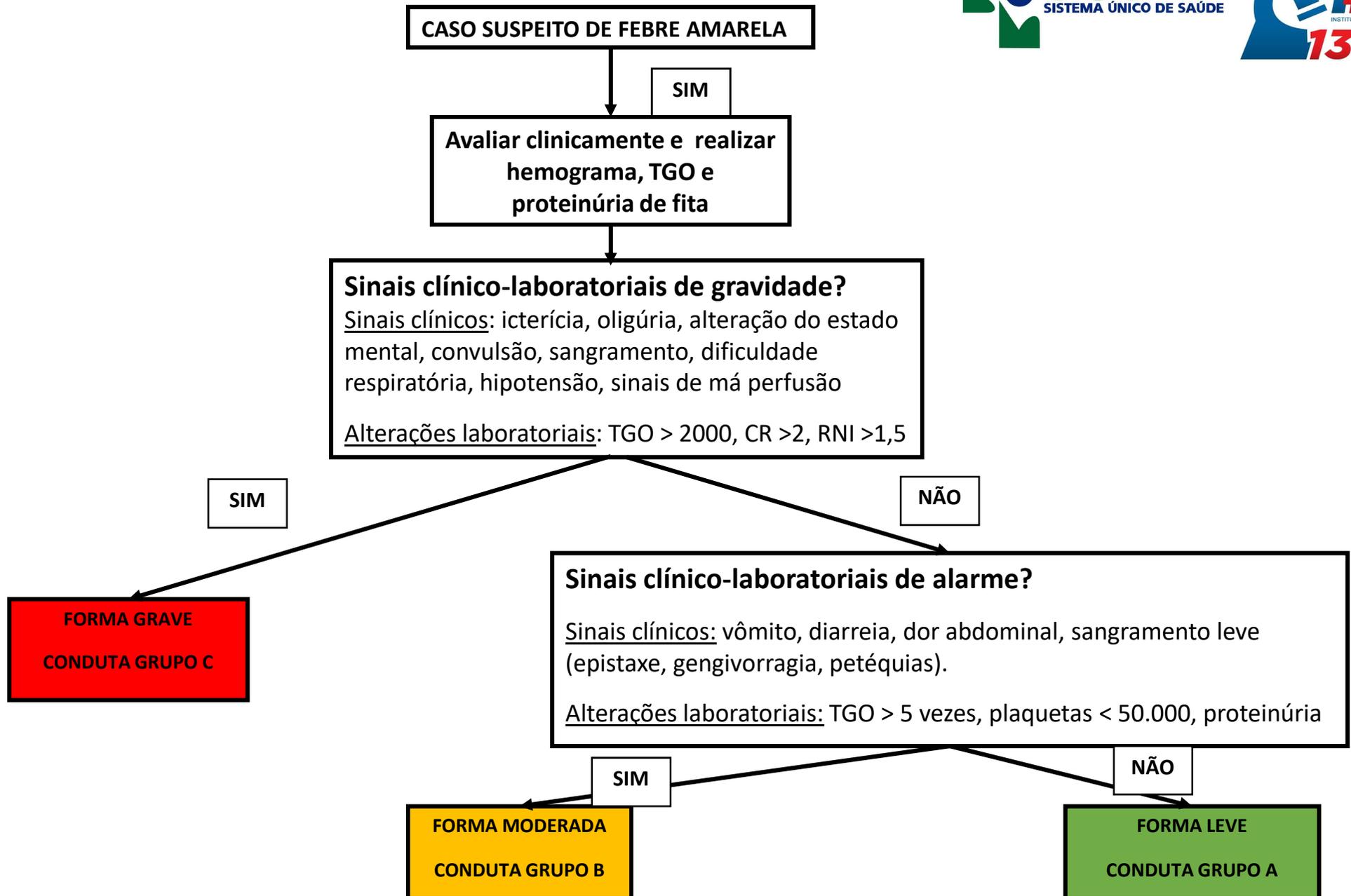
### Exames para Febre Amarela

- até 5º dia início dos sintomas: PCR FA
- 6º ao 10º dia: PCR FA e IgM FA
- após 10 dias: IgM FA

Preencher dados no GAL

### Laboratório Geral

Hemograma com plaquetas, TGO/TGP, bilirrubinas, RNI ou TAP, creatinina, uréia.



**FORMA LEVE**  
**CONDUTA GRUPO A**

Internação ou acompanhamento ambulatorial

- orientar sinais e sintomas e repouso
- orientar sobre cuidados com medicação e exames ambulatoriais
- hidratação oral 60ml/Kg/dia

**FORMA MODERADA**  
**CONDUTA GRUPO B**

Internação hospitalar enfermagem

- exames analgesia e antitermico
- Iniciar hidratação oral 60ml/Kg/dia.
- se necessario hidratação venosa com 30ml/Kg/dia de cloreto de sódio 0,9% e/ou volume necessário para manter diurese maior que 0,5ml/Kg/hora.

**FORMA GRAVE**  
**CONDUTA GRUPO C**

Internação em UTI

**•EVITAR AAS E AINE EM TODAS AS FORMAS**  
**•EVITAR A HIPERHIDRATAÇÃO => PODE PIORAR O EDEMA CEREBRAL e a HIC CAUSADO PELA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA**



Estratificar o RISCO DE ÓBITO  
Otimizar o TEMPO DE RESPOSTA  
Encaminhamento EFETIVO para  
Referência  
Manejo PRECOCE e MINIMAMENTE  
INVASIVO

# Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study

Esper G Kallas, Luiz Gonzaga F A B D'Elia Zanella, Carlos Henrique V Moreira, Renata Buccheri, Gabriela BF Diniz, Anna Carla P Castiñeiras, Priscilla R Costa, Juliana Z C Dias, Mariana P Marmorato, Alice T W Song, Alvaro Maestri, Igor C Borges, Daniel Joelsons, Natalia B Cerqueira, Nathália C Santiago e Souza, Ingra Morales Claro, Ester C Sabino, José Eduardo Levi, Vivian I Avelino-Silva, Yeh-Li Ho

*Lancet Infect Dis 2019*

	HR (95% CI)	p value
Age (per 5-year increase)	1.28 (1.07-1.55)	0.0080
Neutrophils (per 1000 cells per $\mu$ L increase)	1.21 (1.09-1.34)	0.00044
Aspartate transaminase (per 100 U/L increase)	1.01 (1.00-1.02)	0.0030
Indirect bilirubin (per 1 mg/dL increase)	1.41 (0.98-2.06)	0.065
Creatinine (per 1 mg/dL increase)	1.07 (0.88-1.32)	0.444
Yellow fever RNA viral load (per 1 $\log_{10}$ copies/mL increase)	1.27 (1.42-2.07)	<0.0001

HR=hazard ratio.

Table 2: HRs for death for variables included in a multivariate Cox proportional regression model

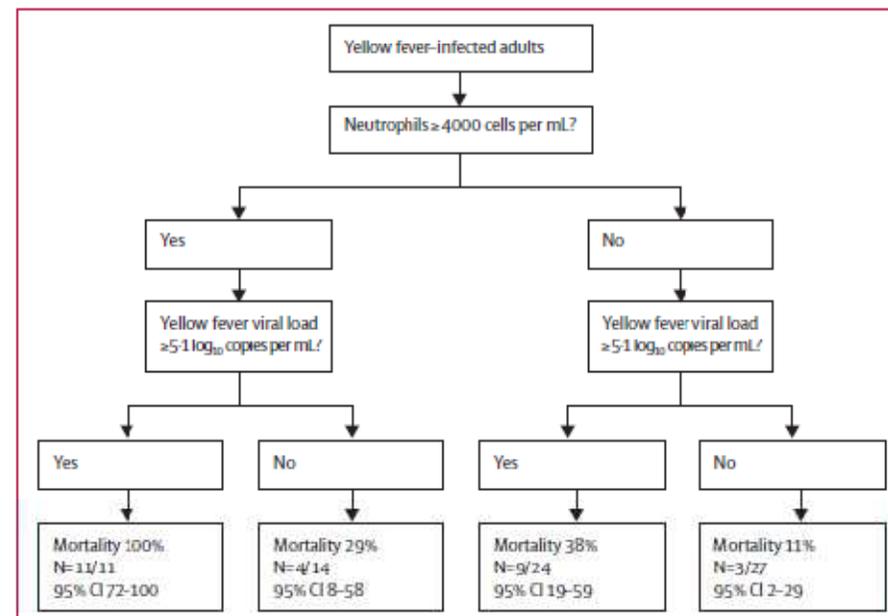


Figure 2: Event-based algorithm

We used the two variables independently and most significantly associated with death identified in the Cox proportional regression model—yellow fever virus load and neutrophil count—to identify subgroup mortality.

## Lipase and factor V (but not viral load) are prognostic factors for the evolution of severe yellow fever cases

Luciana Vilas Boas Casadio<sup>1,2,7</sup>, Ana Paula Moreira Salles<sup>1</sup>, Fernanda de Mello Malta<sup>1</sup>, Gabriel Fialkovitz Leite<sup>2</sup>, Yeh-Li Ho<sup>2</sup>, Michele Soares Gomes-Gouvêa<sup>1</sup>, Luiz Marcelo Sá Malbouisson<sup>3</sup>, Anna S Levin<sup>2,3</sup>, Raymundo Soares de Azevedo Neto<sup>4</sup>, Flair José Carrilho<sup>1,3</sup>, Ana Catharina Seixas Santos Nastri<sup>1,2</sup>, João Renato Rebello Pinho<sup>1,5</sup>

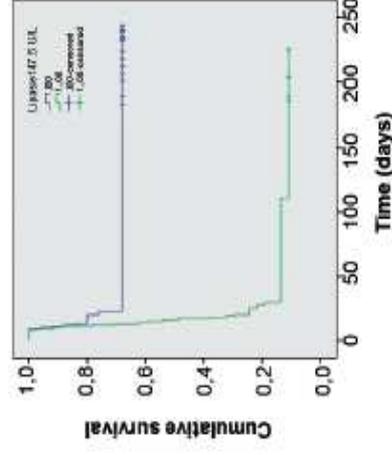


Fig. 2: Kaplan Meyer survival curves comparing groups divided according Lipase below and above 147.5 U/L.

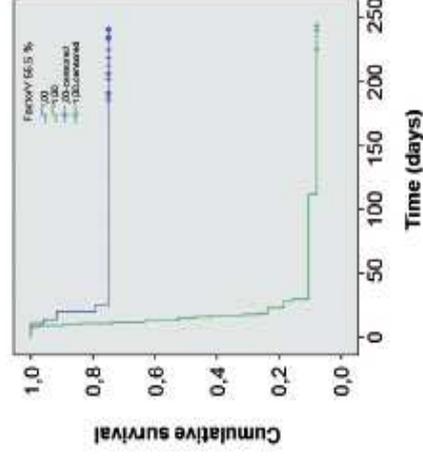


Fig. 3: Kaplan Meyer survival curves comparing groups divided according Factor V below and above 56.5%.



**Análise multivariada da associação entre variáveis epidemiológicas e letalidade por Febre Amarela.**

<b>Variável/Categoria</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Etilismo/Sim</b>	2,38	1,08-5,26	0,033
<b>Tabagismo/Não</b>	2,53	0,92-6,95	0,072
<b>Oligúria/Sim</b>	2,81	1,48-5,32	0,002
<b>Linfócitos/&lt;850</b>	1,82	0,92-3,57	0,085
<b>Creatinina/1,20 ou +</b>	2,50	1,16-5,38	0,019
<b>TGP/1650 ou +</b>	2,67	1,20-5,97	0,017
<b>Diálise/sim</b>	4,54	1,43-14,29	0,01
<b>Insuficiência Hepática/sim</b>	1,92	0,81-4,76	0,14

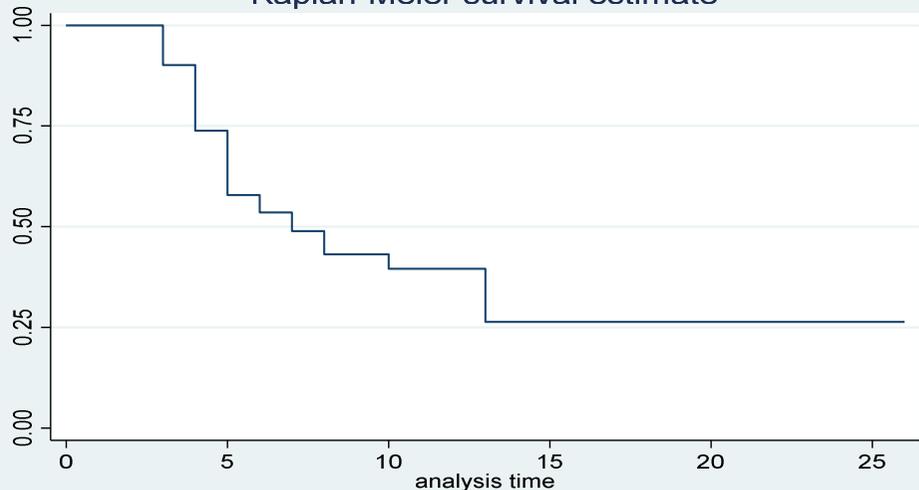
**Coorte 2017 – Hospital Santa Rosália MG – dados não publicados**

**Análise multivariada da associação entre variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais com a letalidade por Febre Amarela. (MODELO FINAL)**

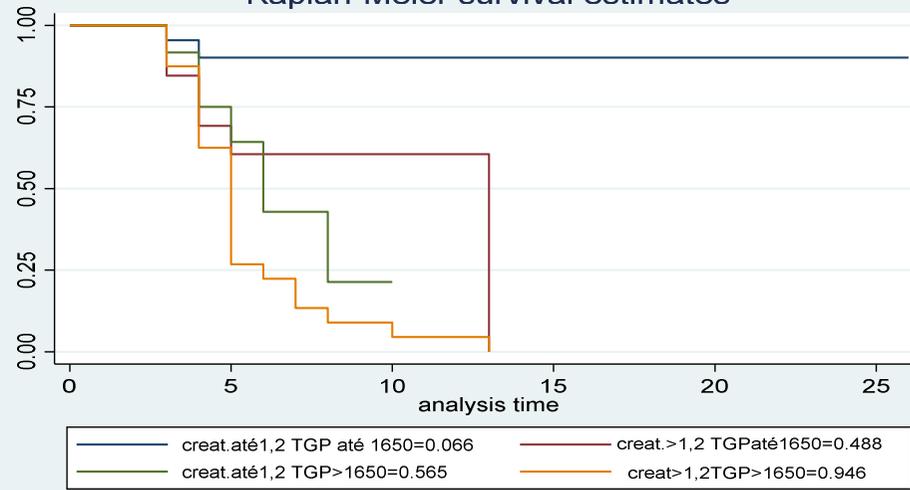
Variável/Categoria	RR	IC95%	p	HR	IC95%	p
<b>Creatinina/ &gt;1,20</b>	2,43	1,12-5,25	0,024	2,73	1,20-6,22	0,016
<b>TGP/ 1650 ou +</b>	2,97	1,33-6,54	0,008	3,51	1,53-8,06	0,003

O coeficiente de letalidade foi de 8,5 óbitos por 100 pacientes-dia  
sensibilidade de 79,49% e especificidade de 81,08%, com VPP de 81,6% e VPN de 79%

Kaplan-Meier survival estimate



Kaplan-Meier survival estimates



**Coorte 2017 – Hospital Santa Rosália MG – dados não publicados**



## Análise Multivariada

Modelo final	Coef.	Erro-padrão	Valor-p	RR	IC <sub>95%</sub>
Melena					
Sim	1,33	0,49	0,006	3,8	1,5 a 9,8
Não				1,0	
Idade (anos)	0,04	0,01	0,003	1,04	1,02 a 1,06
Glasgow	-0,19	0,05	0,000	0,83	0,76 a 0,90
Ureia (mg/dL)	0,01	0,002	0,023	1,01	1,004 a 1,014
TGO (U/L)	0,0001	0,00002	0,000	1,0001	1,00006 a 1,00014
RNI	0,27	0,09	0,002	1,32	1,10 a 1,57
Bilirrubina total (mg/dL)	0,09	0,03	0,000	1,10	1,04 a 1,16



## Valores de maior acurácia para óbito

- Ureia: 46,7 mg/dL (sensibilidade: 85,1%; especificidade: 83,1%);
- **TGO: 4.206 U/L (sensibilidade: 92,4%; especificidade: 85,0%);**
- **RNI: 1,47 (sensibilidade: 92,4%; especificidade: 83,6%);**
- Bilirrubina total: 3,6 mg/dL (sensibilidade: 86,2%; especificidade: 83,2%);
- Escala Glasgow: 14,5 (sensibilidade: 55,0%; especificidade: 94,8%).

ESTE É UM SCORE DE RISCO PARA FEBRE AMARELA NA CHEGADA AO ATENDIMENTO	
QUAL O CREATININA DO PACIENTE? 1,2	*
QUAL A TGO DO PACIENTE? 1653	*
QUAL O INR DO TAP DO PACIENTE? 1,1	*
QUAL O LACTATO DO PACIENTE? (MG/DL) 0,9	*
POSSUI CONFUSÃO MENTAL? <input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	*
POSSUI OLIGURIA? <input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não	
A FAIXA PERCENTUAL DESTA PACIENTE FOI : 0.27 .	
ESTE PACIENTE DEVE SER TRANSFERIDO PARA UNIDADE DE REFERÊNCIA IMEDIATAMENTE	



- Quais exames devem compor avaliação inicial ?
- Quais características clínicas e laboratoriais devem indicar internação no CTI ?
- Quais características clínicas e laboratoriais devem indicar intervenção - plasmaférese e avaliação de transplante hepático ?



# Manejo Clínico das Disfunções Orgânicas



FVD, masculino, 24 anos, previamente hígido, deu entrada na UI do IEISS com relato de febre, cefaleia, mialgia e vômitos 3 dias antes da admissão. Procurou a unidade de saúde de sua cidade (Valença-RJ) onde foi suspeitado de febre amarela. Paciente sem história vacinal prévia para Febre Amarela.

Após 48h da IH apresentou confusão mental e piora dos exames laboratoriais: alargamento de INR (2,6), AST 13.256 U/L, ALT 8047 U/L, leucopenia ( $1.800\text{cel}/\text{mm}^3$ ), bilirrubina direta 5,5 mg/dL.

**O QUE FAZER???**

# ABORDAGEM INICIAL

---

## AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL E SEQUENCIAL

SISTEMAS:

**NEUROLÓGICO** – BUSCAR ATIVAMENTE SINAIS DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA / HIC

**HEMODINÂMICO** – BUSCAR SINAIS DE CHOQUE / HIPOPERFUSÃO TECIDUAL

**RESPIRATÓRIO** – ACOMETIMENTO COSTUMA SER MAIS TARDIO

**RENAL/METABÓLICO** – RASTREAR A OLIGÚRIA (AKIN 1)

**GASTROINTESTINAL** – RASTREAR SANGRAMENTOS E IDENTIFICAR COMPLICADORES

**HEMATOLÓGICO/INFECCIOSO** – RASTREAR SANGRAMENTOS E IDENTIFICAR POSSÍVEIS  
INFECÇÕES BACTERIANAS

---

## PACOTE DE EXAMES COMPLEMENTARES

Hemograma Completo

Ca<sup>2+</sup> / P<sup>+</sup> / Mg<sup>2+</sup>

Sorologias e

Hemoculturas

Proteína C reativa

Provas de Função Hepática

Bilirrubinas

Perfil de Coagulação – TAP / TTPa / Fibrinogênio / TEG

Fibrinogênio / TEG

Tipagem Sanguínea

Função Renal – Uréia / Creatinina / Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> /

**AVALIAÇÃO 2X AO  
DIA NA FASE  
CRÍTICA!**

EAS

ECG e ECOTT

Radiografia de Tórax / TC Crânio



# Manejo Clínico da Insuficiência Hepática aguda



## MANEJO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

AVLIAÇÃO FREQUENTE É FUNDAMENTAL / INICIAR TRATAMENTO PRECOCE

MANITOL 250 ML VIA ORAL OU ENTERAL (OU LACTULOSE 20 ML VIA ORAL OU ENTERAL 8/8 HORAS) COM

SACODIL 10 MG 12/12 HORAS; SE NÃO HOVER RESPOSTA, USAR CLISTER GLICERINADO RETAL (12%

MÍNIMO DE 250 ML ATE 1.000 ML/DIA), COM O OBJETIVO DE MANTER TRÊS A CINCO EVACUAÇÕES

DIÁRIAS

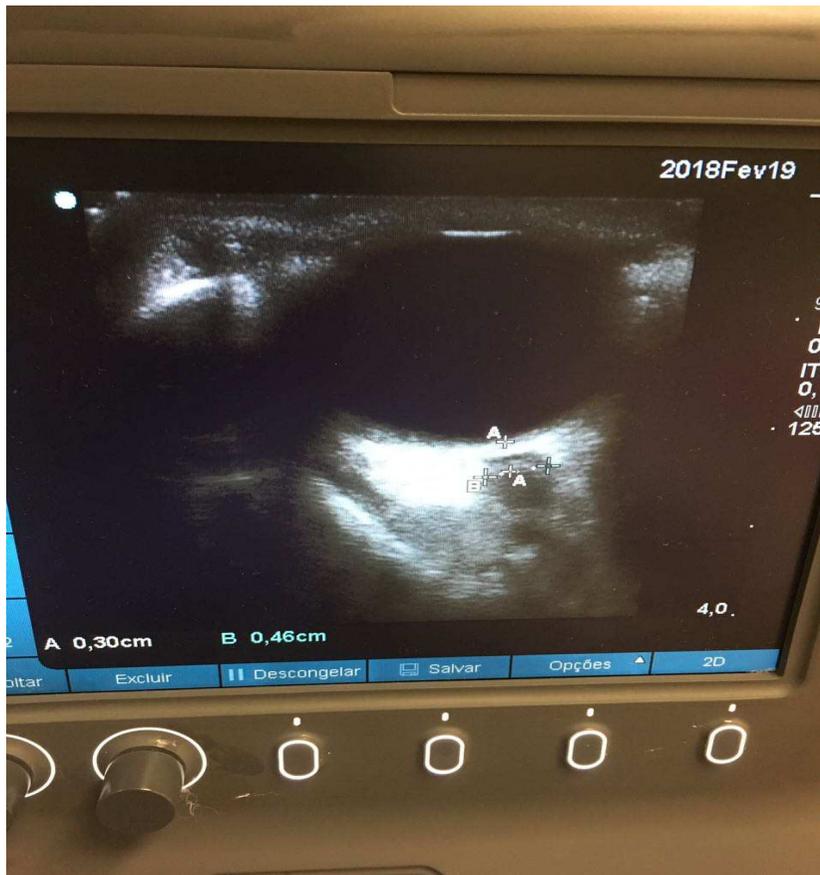
HIPERTENSÃO INTRACRANIANA - **PAPEL DA USPC - OSND NO DIAGNÓSTICO E INDICAÇÃO DE TC**

OLUÇÃO DE SALINA HIPERTÔNICA NA<sub>CL</sub> 20% 20 ML EM BOLUS (MANITOL 0,5-1G/KG É UMA OPÇÃO

ORÉM DEVE-SE FICAR ATENTO A DISTÚRBIOS HIDROELETROLÍTICOS ASSOCIADOS).

OTIMIZAR META DE NATREMIA (= 145-155meq/l)

EVITAR HIPOGLICEMIA



	Sensitivity	Specificity
<b>Trauma Group</b>		
ONSD - 5.22mm	94.4%	90.5%
ONSD - 5.47mm	94.4%	95.2%
<b>Non-Trauma Group</b>		
ONSD - 5.21mm	100%	76.7%
ONSD - 5.48mm	83.3%	93.3%

*Raffiz MA. American Journal of Emergency Medicine (2016)*



Para profilaxia de crises convulsivas em pacientes com encefalopatia hepática de qualquer grau optar por levotiracetam via oral ou enteral se disponível (ataque 2.000 mg, manutenção 500 mg q12/12 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 necessário infusão contínua de Midazolam em caso de status com dose de ataque de 0,1 mg/kg IV bolus seguido de infusão contínua começando com 0,1 mg/kg/h titulando a supressão de crise no EEG.

NIAC ?



## Troca plasmática Terapêutica

---

# High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial

Fin Stolze Larsen<sup>1\*</sup>, Lars Ebbe Schmidt<sup>1</sup>, Christine Bernsmeier<sup>2</sup>, Allan Rasmussen<sup>3</sup>, Helena Isoniemi<sup>4</sup>, Vishal C Patel<sup>2</sup>, Evangelos Triatafyllou<sup>2</sup>, William Bernal<sup>2</sup>, Georg Auzinger<sup>2</sup>, Debbie Shawcross<sup>2</sup>, Martin Eefsen<sup>1</sup>, Peter Nissen Bjerring<sup>1</sup>, Jens Otto Clemmesen<sup>1</sup>, Krister Hockerstedt<sup>4</sup>, Hans-Jørgen Frederiksen<sup>5</sup>, Bent Adel Hansen<sup>1</sup>, Charalambos G Antoniades<sup>2,6#</sup>, Julia Wendon<sup>2#</sup>

*J Hepatol.* 2016 Jan;64(1):69-78



# Troca plasmática de alto volume

---

DISPOSITIVOS DE SUPORTE HEPÁTICO EXTRACORPÓREO (MARS / SPAD) ATÉ O MOMENTO NÃO DEMONSTRARAM BENEFÍCIO NA POPULAÇÃO COM HF

PLASMAFERESE É TRATAMENTO PADRÃO DE ALGUMAS PATOLOGIAS IMUNOMEDIADAS

INTERVENÇÃO COM HVP vs. TRATAMENTO PADRÃO (N = 182 PACIENTES)

EPS : SOBREVIDA APÓS TX NOS GRUPOS

EPP : SOBREVIDA LIVRE DE TX DURANTE INTERNAÇÃO

TOTAL DE SESSÕES NÃO ATINGIDA EM TODOS OS PACIENTES (2,4 ± 0,8)

COORTE PARA AVALIAÇÃO DOS EFEITOS IMUNOLÓGICOS

Table II Changes in clinical variables and in blood gasses in patients treated with plasma exchange (HVP) versus the control group at baseline (day 0) to day 7.

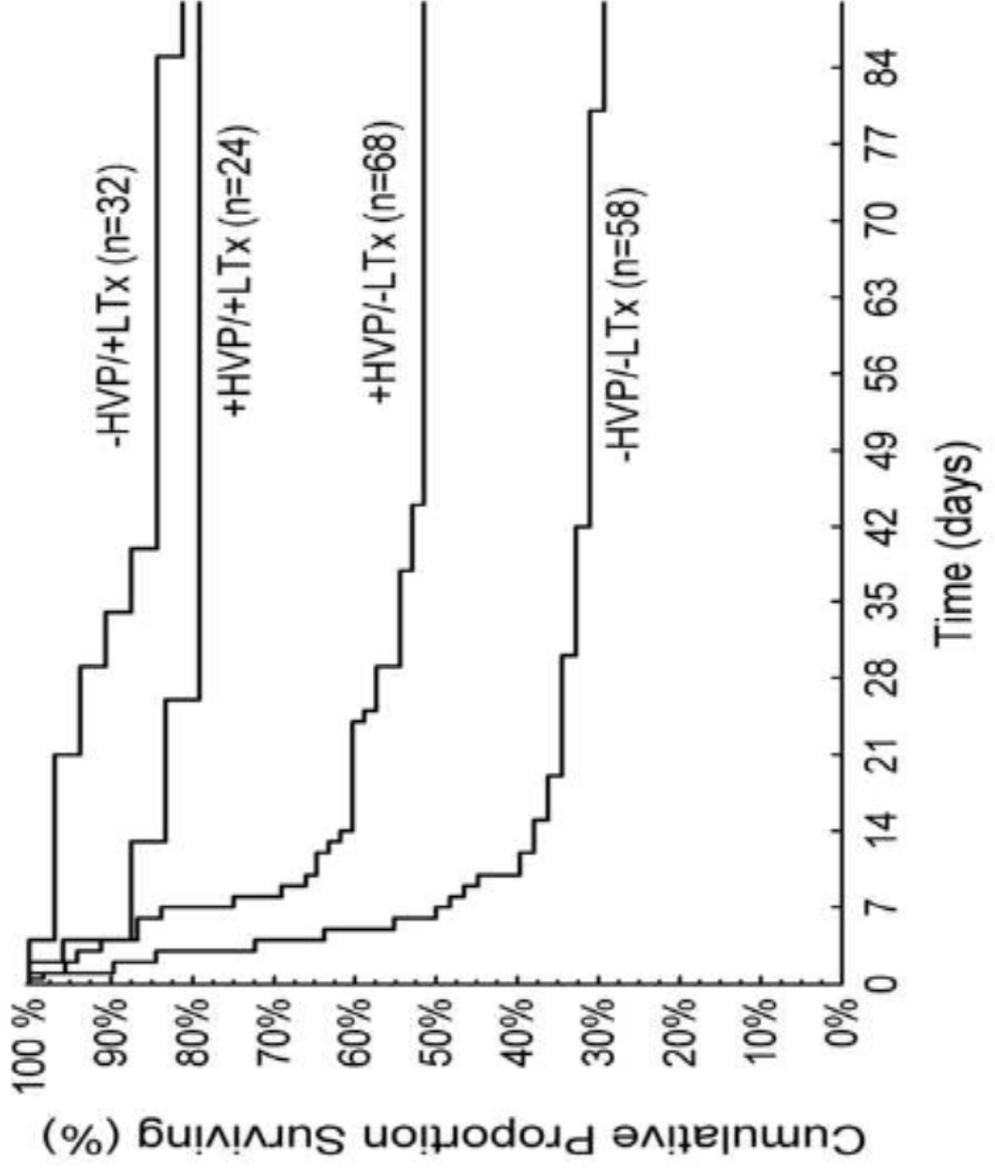
	Day	SMT (n=90)	HVP (n=92)	P-value
		Median	Median	
Temperature (C)	0	36.7	36.8	0.74
	1	36.7	36.9	0.55
	2	36.9	36.8	0.90
	3	37.9	37.2	0.24
MAP (mmHg)	7	37.3	37.7	0.43
	0	75	75	0.66
	1	75	90**	<0.0001
	2	74	85**	<0.0001
	3	75	88#	<0.001
	7	80	80	0.51
	0	5	4	0.51
NA (µg/kg/min) 24 hours or 0.5	1	5	0**	<0.0001
	2	5#	0**	<0.0001
	3	4	0**	<0.0001
	7	1	0#	0.06
ICP (mmHg)	0	9	15	0.17
	1	14#	9	0.04
	2	15#	11	0.95
	3	9	12	0.84
	7	12	12	0.95
	0	95	98	0.20
	1	97	96	0.98
Heart rate (beats/min)	2	99	91*	0.01
	3	100#	97	0.10
	7	99	90#	0.30
PaO2 (kPa)	0	12.5	13.1	0.17
	1	12.3	11.9#	0.16
	2	12.3	11.8#	0.43
	3	11.6	11.9#	0.76
	7	12.0	11.7#	0.97
	0	4.69	4.59	0.66
	1	4.69	4.95**	0.01
PaCO2 (kPa)	2	4.78	5.02**	0.01
	3	4.88	5.10*	0.06
	7	4.70#	4.87#	0.34
PaO2/FiO2	0	302	306	0.40
	1	284	271#	0.57
	2	280	273#	0.93
	3	273	258#	0.97
	7	260	259	0.89

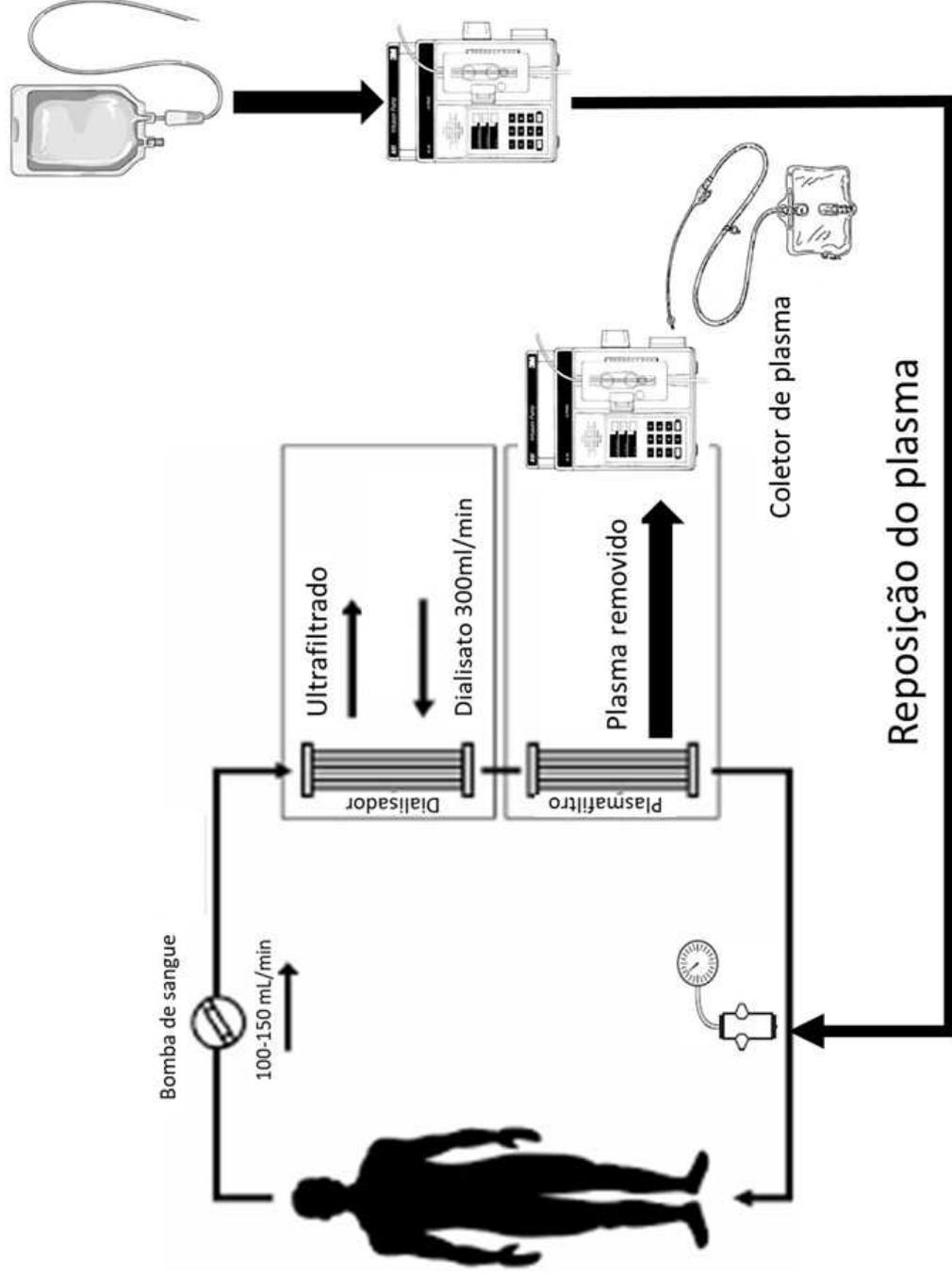
Table III. Changes in biochemistry in patients with plasma exchange (HVP) versus the control group at baseline (day 0) to day 7.

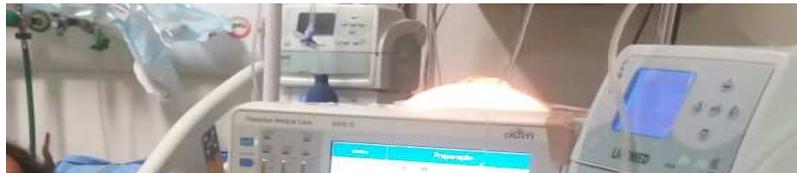
	Day	SMT (n=90)		HVP (n=92)		P-value
		Median	IQR	Median	IQR	
Glucose (mmol/L)	0	8.4	[6.8-11.7]	7.3	[6.0-10.2]	0.09
	1	8.0	[6.5-11.6]	7.6	[5.8-10.6]	0.33
	2	8.2	[6.3-10.4]	7.2	[5.8-10.2]	0.15
	3	8.1	[6.4-10.4]	7.6	[6.6-10.2]	0.95
Lactate (mmol/L)	7	10.3	[7.7-11.6]	7.2#	[6.2-9.4]	0.01
	0	3.1	[2.3-5.3]	3.2	[2.1-5.7]	0.76
	1	3.0	[2.0-4.4]	3.0	[2.2-4.7]	0.70
	2	2.8	[1.9-4.6]	2.6#	[2.0-3.5]	0.60
	3	2.7	[1.9-4.0]	2.7#	[1.7-3.5]	0.47
	7	2.1	[1.8-3.0]	2.3#	[1.8-3.3]	0.62
	0	133	[90-178]	138	[95-172]	0.83
NH3 (µmol/L)	1	128	[98-171]	112**	[81-134]	<0.01
	2	131	[101-174]	97**	[73-127]	<0.001
INR	3	126	[89-166]	106*	[70-141]	0.07
	7	120	[87-167]	113	[71-156]	0.81
	0	4.8	[3.7-7.1]	5.5	[4.1-7.4]	0.11
	1	4.4#	[3.0-6.2]	1.7**	[1.3-2.3]	<0.0001
	2	4.2#	[2.7-5.6]	1.7**	[1.4-2.1]	<0.0001
	3	3.7#	[2.7-5.4]	1.7**	[1.5-2.2]	<0.0001
	7	3.5#	[2.7-4.4]	2.0**	[1.7-2.6]	<0.0001
Bilirubin (µmol/L)	0	161	[84-359]	162	[100-387]	0.36
	1	176#	[102-362]	127**	[80-198]	<0.01
	2	195#	[119-348]	123*	[77-221]	<0.001
	3	257#	[138-398]	135#	[100-212]	<0.001
	7	290**	[165-411]	183	[116-270]	<0.01
	0	1788	[600-4566]	2502	[784-4876]	0.18
	1	1318**	[497-3313]	372**	[131-1231]	<0.0001
ALT (IU/L)	2	851**	[309-2159]	196**	[72-479]	<0.0001
	3	651**	[275-1507]	108**	[49-255]	<0.0001
	7	489**	[211-1094]	114**	[55-197]	<0.0001
	0	10.0	[6.9-16.0]	9.0	[5.2-13.5]	0.05
WCC (x10 <sup>9</sup> /L)	1	9.4	[6.0-14.0]	7.9	[4.7-11.0]	0.03
	2	8.4	[6.4-15.5]	7.7	[4.9-11.5]	0.10
	3	9.8	[7.0-18.0]	9.4	[6.4-12.0]	0.13
	7	12.0	[8.0-16.0]	9.7	[7.0-14.0]	0.14
Platelets (x10 <sup>9</sup> /L)	0	94	[60-163]	96	[49-180]	0.94
	1	89#	[56-141]	67**	[37-123]	0.02
	2	80*	[53-119]	55**	[42-93]	0.02
	3	76*	[42-110]	54**	[31-83]	0.03
7	75	[49-114]	59**	[39-79]	0.01	

Table IV. The sequential organ failure assessment score (SOFA), the CLIF - SOFA score and the systemic inflammatory response score (SIRS) in patients with plasma exchange (HVP) versus the control group at baseline (day 0) to day 7.

	Day	SMT (n=90)		HVP (n=92)		P-value
		Median	IQR	Median	IQR	
SOFA-score	0	14	[11-18]	13	[11-18]	0.59
	1	15*	[13-19]	12#	[10-16]	<0.01
	2	16#	[14-19]	13	[10-16]	<0.0001
	3	16#	[14-19]	13	[11-16]	<0.00001
	7	17	[14-19]	13	[11-17]	0.05
CLIF-score	0	17	[14-20]	16	[14-19]	0.67
	1	18#	[15-20]	13**	[12-17]	<0.00001
	2	18#	[15-20]	13**	[12-16]	<0.00001
	3	18	[15-21]	13*	[12-16]	<0.00001
	7	18	[15-21]	13#	[12-18]	0.01
SIRS-score	0	2	[1-3]	2	[2-3]	0.13
	1	2	[1-2]	1**	[1-2]	0.24
	2	2	[1-3]	1**	[0-2]	<0.0001
	3	2	[1-3]	1*	[1-2]	0.01
	7	2	[1-3]	1*	[1-2]	0.06





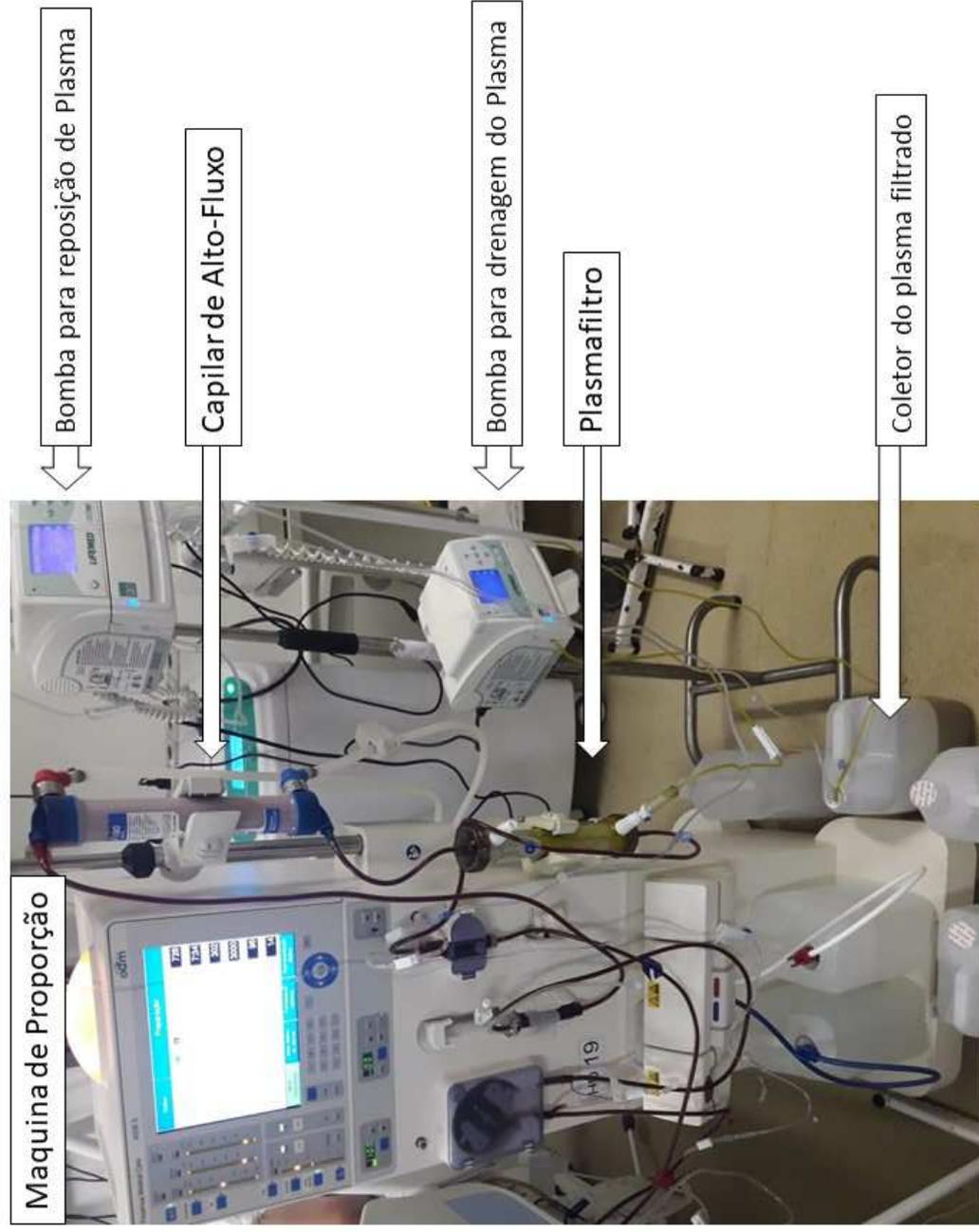


**REMOÇÃO DE CITOCINAS PLASMÁTICAS E  
MOLECÚLAS DE ADESÃO**

**REPOSIÇÃO DE FATORES DE COAGULAÇÃO**

**MODULAÇÃO DO SISTEMA IMUNE**





## INDICAÇÕES

**EH +/-**

- Fator V < 50% e/ou amônia > 70 mmol/L
- 1 OU MAIS DISF. ORGÂNICAS

FIB < 100

INR > 2

TGO > 2.500 (?)

## PRESCRIÇÃO

- 3 SESSÕES (?)
- VOLUME DE PLASMA 15% IBW
- INFUSÃO 1 L/h
- Em série na HD
- VIGILÂNCIA DO Ca<sup>++</sup>

 <p>Hospital Federal dos Servidores do Estado</p>				<p>Nº do Prontuário:</p>					
<p><b>PLANO TERAPÊUTICO E TRATAMENTO</b></p>				<p>Nº Cartão do SUS:</p>					
<p><b>ALERGIA:</b></p>				<p><b>Nome:</b></p>					
<p><b>PRECAUÇÃO:</b></p>				<p><b>Idade:</b></p>					
<p><b>Serviço:</b></p>	<p><b>Enfermaria:</b></p>	<p><b>Leito:</b></p>	<p><b>Data:</b></p>	<p><b>Peso:</b></p>	<p><b>Idade:</b></p>				
<p><b>DIP2</b></p>									
<p><b>PRESCRIÇÃO DE PLASMAFERESE /Hemodiálise</b></p>				<p><b>SINAIS VITAIS</b></p>					
<p>1. Acesso Venoso: CDL VFD</p>				Horário	PA	FC	spO2	UF	Aminas
<p>2. Capilar: FX60 e PlasmaFlux</p>									
<p>3. Tempo 12h</p>									
<p>4. Fluxo de sangue 100 - 150mL/min (manter pressão venosa &lt; 100 mmHg)</p>									
<p>5. Fluxo de dialisado 300 mL/min; <b>banho com cálcio a 3,5mEq/L</b></p>									
<p>6. UF efetiva</p>									
<p>7. Sódio : Temp 36 oC; Bicarbonato Padrão</p>									
<p>8. KCl 10% 13 ampolas na fração ácida <b>SIM()</b> <b>NÃO()</b></p>									
<p>9. Fosfato 100ml na fração básica <b>SIM()</b> <b>NÃO()</b></p>									
<p>10. Volume de troca 12 L (programar 1000ml/h em BI de drenagem do plasmaflux)</p>									
<p>11. Sem anticoagulação; lavar o sistema conforme necessidade</p>									
<p>12. Solução de reposição (programar 800 - 1000ml/h em BI):</p>									
<p>Plasma Fresco – 12L</p>									
<p>Soro albuminado 5% - Zero</p>									



- 12 PACIENTES
- 7 ÓBITOS (6 PRECOSES E 1 TARDIO - IH)
- **LETALIDADE = 58 %**
- 3 PACIENTES COM SESSÕES NÃO EFETIVAS
- PACIENTES SEM CONDIÇÃO CLÍNICA PARA INICIAR O TRATAMENTO

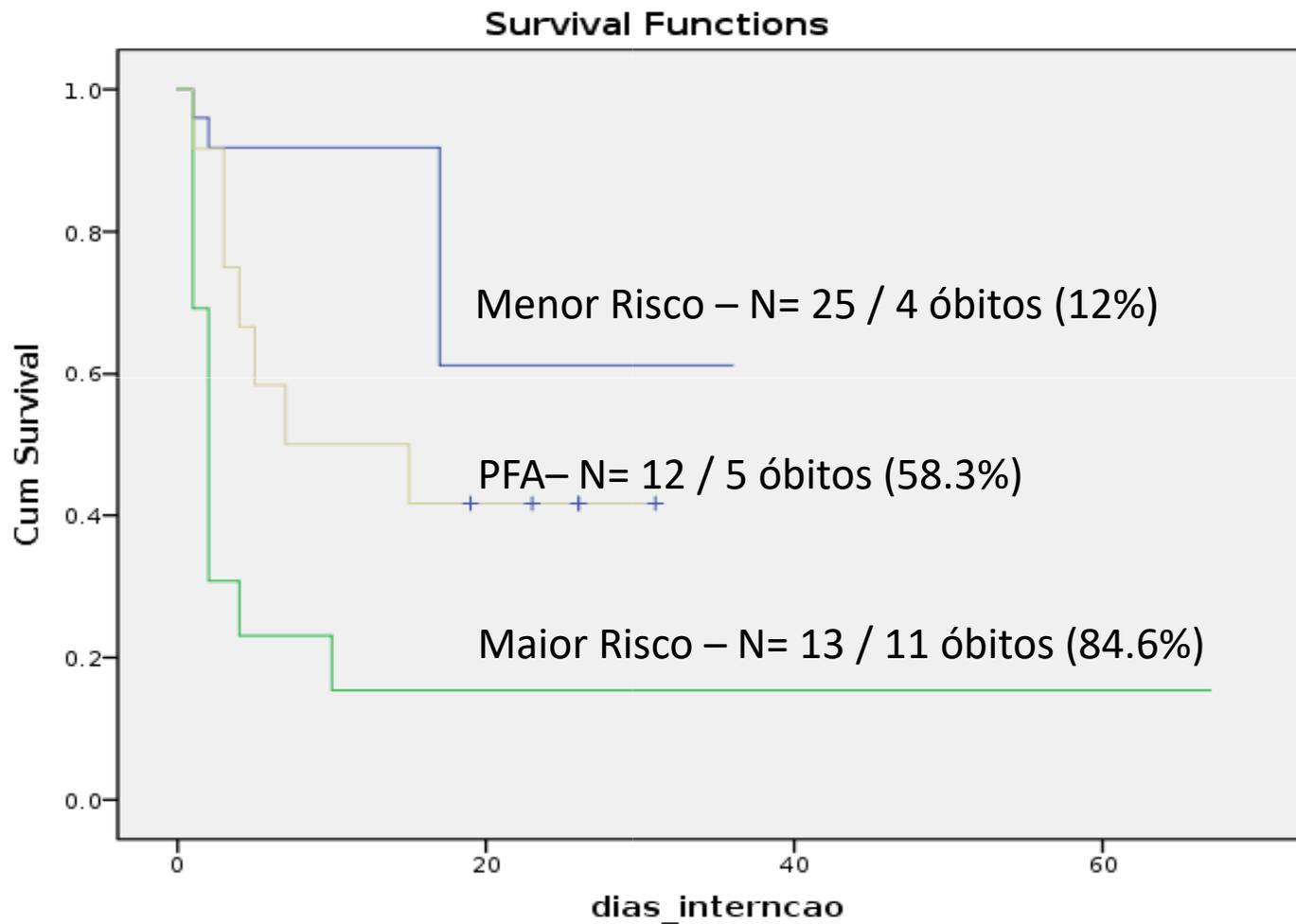


Como avaliar o impacto ?

- Dados iniciais Sujeitos a revisão
- Estratificação por TGO de chegada em modelo logístico binário simples
- Menor Risco – N= 25 / 4 óbitos (12%)
- Maior Risco – N= 13 / 11 óbitos (84.6%)
- PFA– N= 12 / 5 óbitos (58.3%)

Limitações :

- Método ideal
- Grandes volumes de Plasma
- Tipo Sanguíneo
- Relacionados ao circuito da PF
- Eventos Adversos relacionados ao Plasma  
TRALI / TACO / Sepse





# Evidência Transplante

---

**MINISTÉRIO DA SAÚDE GABINETE DO  
MINISTRO  
PORTARIA Nº 2.117, DE 11 DE JULHO DE 2018  
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
GABINETE DO MINISTRO  
DOU de 16/07/2018 (nº 135, Seção 1, pág. 43)**

...estabelecer critérios para o Sistema Nacional de Transplantes para a inédita indicação de transplante de fígado em caso de Insuficiência Hepática Hiperaguda causada pelo vírus da Febre Amarela ...

...investigar a efetividade deste procedimento, a justificar a alocação de recursos e utilização dos órgãos, extremamente escassos frente à necessidade;

...Hepatite por Febre Amarela vem se demonstrando mais dramática do que nas demais hepatites virais, configurando-se como um quadro de Insuficiência Hepática Hiperaguda;

## CANDIDATOS

Pacientes com encefalopatia graus I e II

Encefalopatia (espero encefalopatia para encaminhar?)

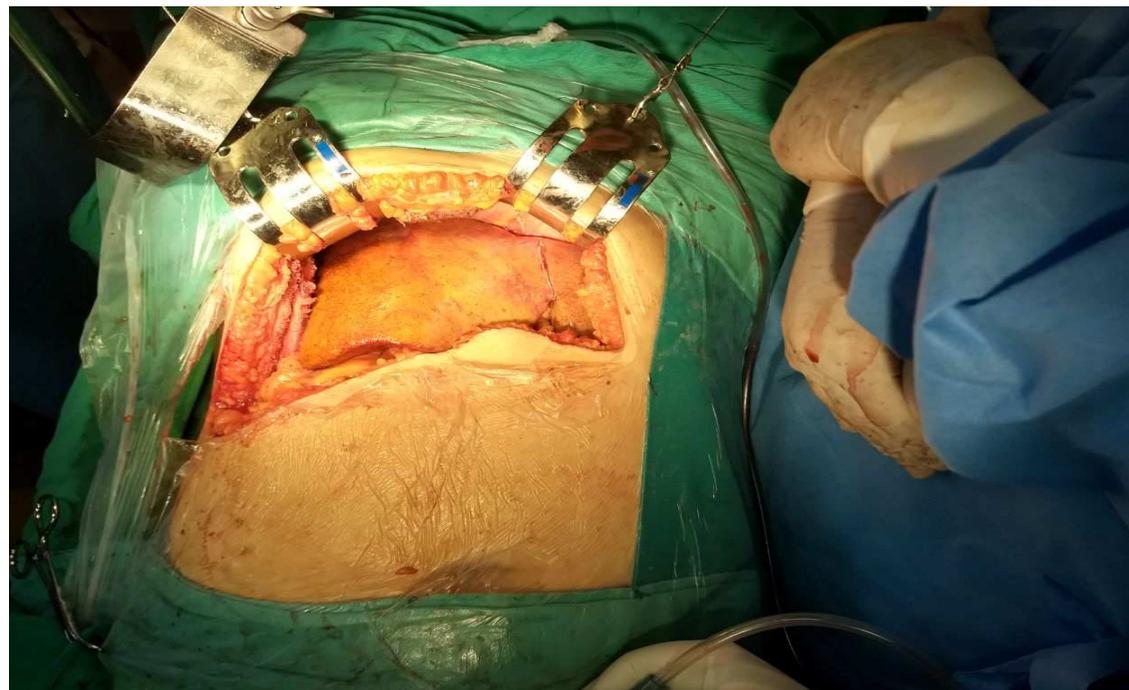
Transaminases > 4000 UI/ml

INR > 1,7

Prothrombina < 30% se > 30 anos

Prothrombina < 20% se < 30 anos

Richy x King's College



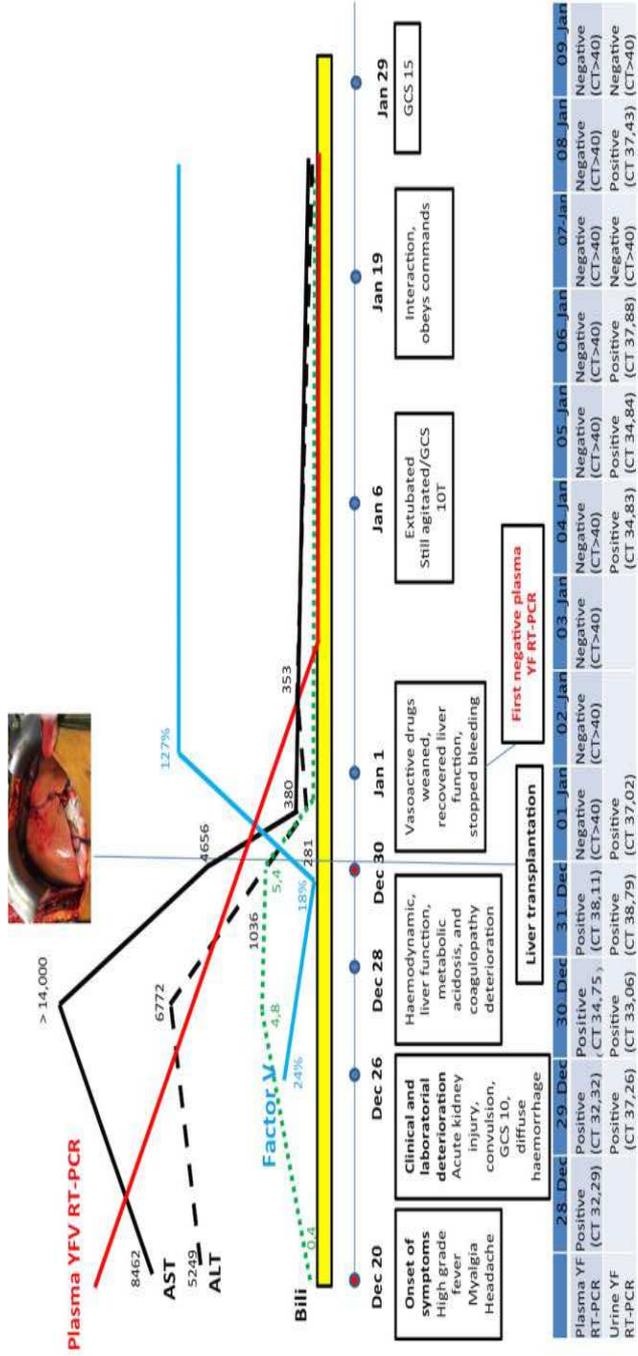


- **Clichy vs King's College vs MELD**
- **Clichy -> melhor acurácia ?**
- **Necessidade de desenvolvimento de SCORE próprio**
- **Portaria GM 2117 de 11 de julho de 2018**

*os pacientes devem preencher critérios de Clichy modificado ( fator V < 50% para qualquer idade e encefalopatia de qualquer grau pelos critérios de West Haven) e apresente as seguintes alterações laboratoriais : AST ou ALT > 3000UI/L e creatinina > 2,0 mg/dL.*

# Liver Transplantation for Fulminant Hepatitis Attributed to Yellow Fever

Alice Tung Wan Song,<sup>1,2</sup> Edson Abdala,<sup>3,4</sup> Rodrigo Bronze de Martino,<sup>1</sup> Luis Marcelo Si Malbouisson,<sup>5</sup> Ryan Yukimatsu Tanigawa,<sup>6</sup> Guilherme Marques Andrade,<sup>5</sup> Liliana Ducatti,<sup>1</sup> Andre Mario Doi,<sup>7,8</sup> João Renato Rebello Pinho,<sup>7,9</sup> Michele Soares Gomes-Gouvêa,<sup>9</sup> Fernanda de Mello Malta,<sup>9</sup> Rubens Macedo Arantes Jr.,<sup>1</sup> Adriana Coracini Tonacio,<sup>3,10</sup> Lécio Figueira Pinto,<sup>11</sup> Luciana Bertocco Paiva Haddad,<sup>1</sup> Vinicius Rocha Santos,<sup>1</sup> Rafael Soares Nunes Pinheiro,<sup>1</sup> Lucas Souto Nacif,<sup>1</sup> Flávio Henrique Ferreira Galvão,<sup>1,2</sup> Venancio Avancini Ferreira Alves,<sup>6</sup> Wellington Andraus,<sup>1</sup> and Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque<sup>1,2</sup>.



Autopsy findings	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
<b>Liver</b>				
Weight (g)	1944	1692	1510	1720
Surgical anastomosis	Preserved	Preserved	Preserved	Preserved
Steatotic cut surface	Yes	Yes	Yes	Yes
Wedge necrosis	Yes	No	Yes	Yes
Hepatitis with steatosis and midzonal apoptotic bodies	Yes	Yes	Yes	Yes
Centrilobular ischaemic necrosis	Yes	Yes	Yes	Yes
Ascitis	Yes (≈200 ml serous-haemorrhagic)	Yes (≈2000 ml serous-haemorrhagic)	Yes (≈500 ml serous-haemorrhagic)	Yes (≈300 mL haemorrhagic) Clots in the abdominal cavity
IHC-YFV-Ag results in liver tissue	Inconclusive	Positive	Positive	Positive
YFV-RNA qRT-PCR in liver tissue (Ct)	33.31	34.72	35.1	34.84
Electron microscopy	Yes	Yes	-	-



# Manejo Clínico da Lesão Renal Aguda



## INDICAR HEMODIÁLISE PRECOCEMENTE:

- IRA ESTAGIO 1 E 2 COM : ACIDOSE METABÓLICA PERSISTENTE E/OU ACÚMULO PROGRESSIVO DE VOLUME EXTRACELULAR COM DÉBITO URINÁRIO INSATISFATÓRIO E/OU DISFUNÇÃO ORGÂNICA MÚLTIPLA ASSOCIADA COM VENTILAÇÃO INVASIVA E USO DE VASOPRESSORES E/OU ALTA DEMANDA DE APORTE HÍDRICO E NUTRICIONAL E ENCEFALOPATIA GRAU II
- INDICAR DIÁLISE SE NÍVEL DE BICARBONATO SÉRICO MENOR DO QUE 18 MEQ/L E/OU HIPERVOLEMIA E/OU HIPERCALEMIA E/OU OLIGURIA
- QUAL O MELHOR MÉTODO?
- ACIDOSE DE DIFÍCIL REVERSÃO!
- DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS SÃO FREQUENTES
- PREVENIR E TRATAR AGRESSIVAMENTE HIPOCALCEMIA

## Acute Kidney Injury Network Criteria

Stage	Creatinine Criteria	UOP Criteria
1	<p>↑SCr <math>\geq</math> 26.4 <math>\mu\text{mol/L}</math> <b>or</b>            ↑SCr <math>\geq</math> 150-200%</p>	<p>&lt; 0.5 mL/kg/hr for &gt; 6 hr</p>
2	<p>↑SCr &gt; 200-300%</p>	<p>&lt; 0.5 mL/kg/hr for &gt;12 hr</p>
3	<p>↑ SCr &gt;300% <b>or</b>            SCr <math>\geq</math>354 <math>\mu\text{mol/L}</math> + acute            ↑ <math>\geq</math>44 <math>\mu\text{mol/L}</math> in <math>\leq</math>24hr <b>or</b>            RRT initiated</p>	<p>&lt; 0.3 mL/kg/hr for 24 hr  <b>or</b>            anuria for 12 hr</p>



# Manejo Clínico do Sangramento

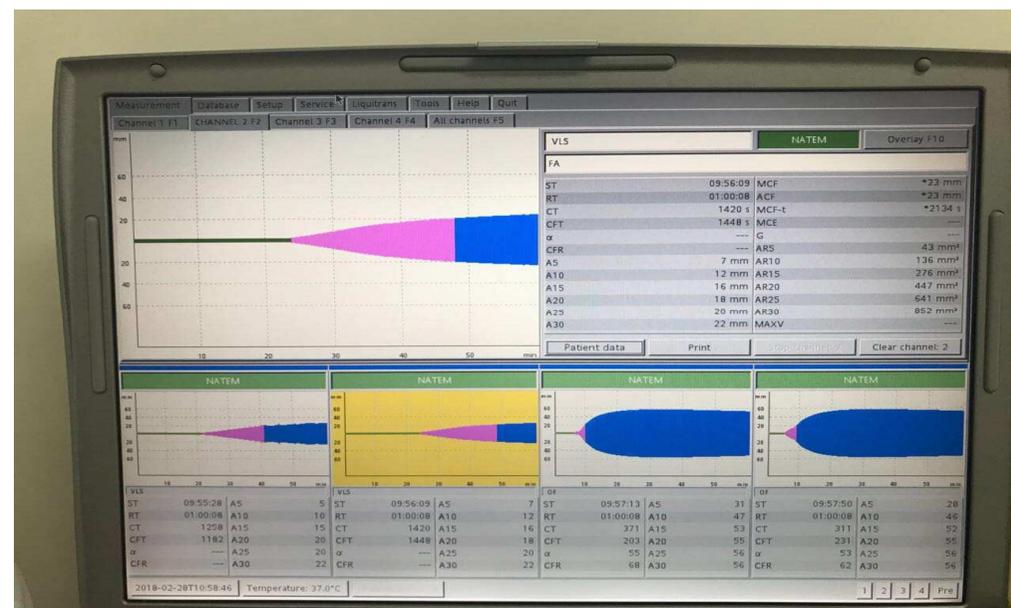
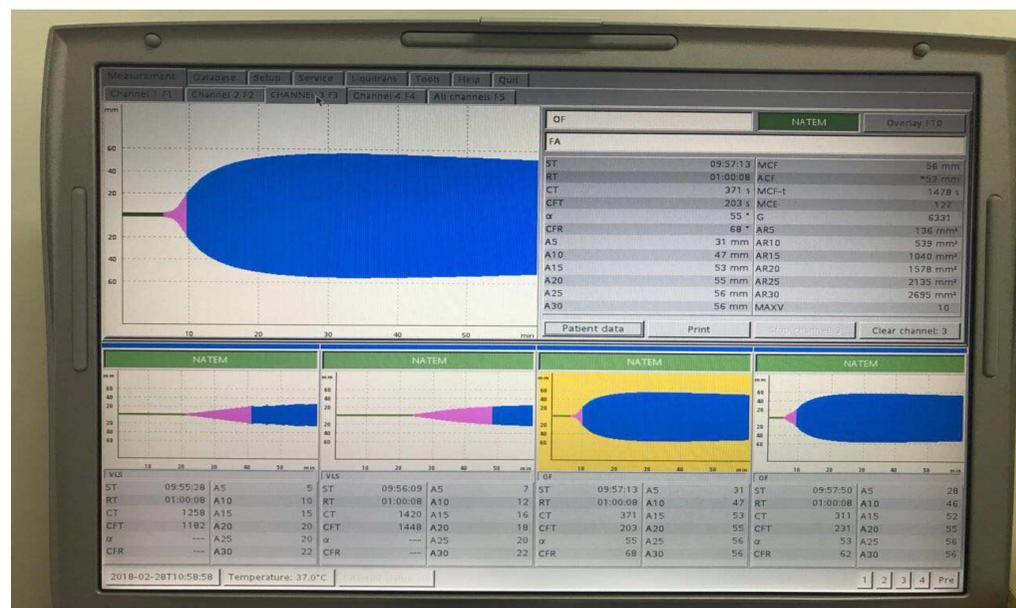


- MANTER BONS ACESSOS PERIFÉRICOS
- PRIORIZAR ACESSOS VENOSOS COMPRESSÍVEIS E ACESSOS ARTERIAIS MENOS CALIBROSOS
- IMPORTÂNCIA DA PUNÇÃO VASCULAR GUIADA
- ENVOLVIMENTO DO HEMOCENTRO É FUNDAMENTAL
- PROFILAXIA DE LAMG
- CH:PFC = 1:1 ou 1,5:1



HEMOCOMPONENTE	INDICAÇÃO	DOSE
CONCENTRADO DE HEMÁCIAS	Hb < 7,0 g/dL Hb > 7,0 SE hemorragias	1 CHA = ↑ HT EM 3-4%
PFC	INR ou TTPa/c > 1,5 alargado, <u>em vigência de sangramento</u>  Transfusão maciça de Hemácias (> 4 a 5 CHA : 1,5/1)  Procedimentos invasivos com alteração de INR ou TTPa	10-20ml/Kg (q8h)
PLAQUETAS	< 10 mil / mm <sup>3</sup>  < 20 mil /mm <sup>3</sup> (sangramento, febre, procedimento invasivo)  < 50 mil / mm <sup>3</sup> em CIVD	1U/10Kg (q6h)
CRIOPRECIPITADO	Fibrinogênio < 100, <u>em vigência de sangramento</u>  CIVD	1U / 5-10Kg

- Ácido tranexâmico: em pacientes com coagulopatia ou plaquetopenia < 100.000/mm<sup>3</sup>, independentemente da presença de sangramento, administrar ácido tranexâmico endovenoso 1 g 8/8 horas, até melhora da plaquetopenia ou interrupção do sangramento.
- Utilizar Vitamina K por via endovenosa ou subcutânea, 10 mg de 24/24 horas, por três a cinco dias.
- Componentes sintéticos (Beriplex / Haemocompletan)





# Manejo Clínico das Disfunções Associadas



## Tratamento de infecções: uso de ATB e antifúngicos profilático e terapêutico

- Vigilância rigorosa – marcadores inflamatórios
- Antibioticoterapia: iniciar cefotaxima 2 g Ev de 8/8 horas + fluconazol 400 mg de 24/24 horas (nos casos de indisponibilidade da cefotaxima, usar ceftriaxona 1 g EV de 12/12 horas + fluconazol 400mg de 24/24h) ou piperacilina/tazobactam 4,5 g de 6/6 horas + fluconazol 400 mg de 24/24 horas

***EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure European Association for the Study of the Liver 2017***



- 2 PERFIS DE CHOQUE :  
**HIPOVOLÊMICO // VASOPLÉGICO (DISTRIBUTIVO)**
- BRADICARDIA - COMPONENTE CARDIOGÊNICO?
- ESCOLHA DOS VASOPRESSORES E INOTRÓPICOS
- AVALIAÇÃO ADEQUADA DO STATUS VOLÊMICO E DA FLUIDORRESPONSIVIDADE :  
PACIENTES COSTUMAM TOLERAR GRANDES ALIQUOTAS DE VOLUME > META EUVOLEMIA!
- INDIVIDUALIZAR EM PACIENTES COM COAGULOPATIA
- PAPEL DA ULTRASSONOGRAFIA

- $\Delta$ VTI após PLR
- Índice de Distensibilidade da VCI > 18%
- VM controlada

$$dVCI = \frac{D_{\text{máx}} - D_{\text{min}}}{D_{\text{min}}}$$

- Índice de Colapsabilidade da VCI > 42%
- Ventilação espontânea

$$cVCI = \frac{D_{\text{máx}} - D_{\text{min}}}{D_{\text{máx}}}$$

*Critical Care 2015: 19 (400)*

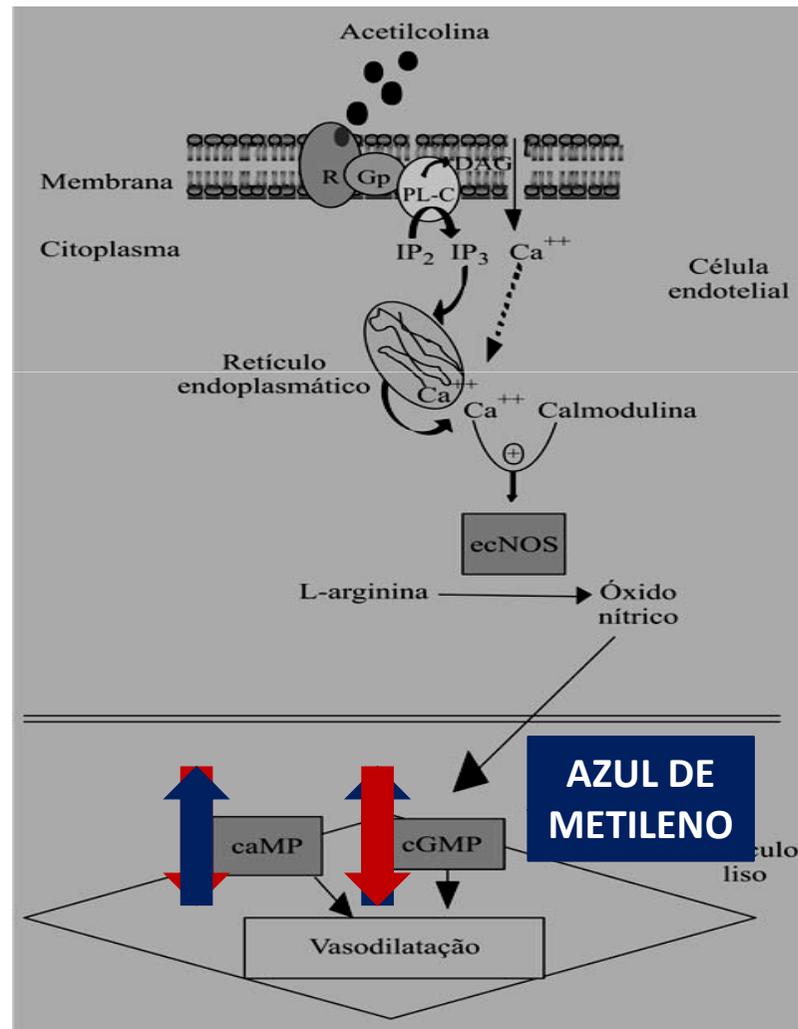
*JAMA. 2016;316(12):1298-1309*

*Echo Res Pract. 2016 Jun; 3(2): G1-G12*





- METAS EM MACRO-HEMODINÂMICA : PA ~ 60 mmHg  
– DIURESE > 0,5mL/Kg/h
- NORADRENALINA ➤ ADRENALINA ➤ VASOPRESSINA  
|----- AZUL DE METILENO -----|
- METAS DE MICRO-HEMODINÂMICA / PERFUSÃO :  
LACTATO / BE / SVcO2
- DOBUTAMINA / ADRENALINA



- **DILUIÇÃO EM SG5%**
- **BOLUS 1 A 2 MG/KG – ATÉ 2 DOSES**
- **INFUSÃO CONTÍNUA - 0,25MG/H**





# Tratamento Específico



# Evidência Ivermectina

---

**Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug**

Eloise Mastrangelo<sup>1,2</sup>, Margherita Pezzullo<sup>1†</sup>, Tine De Burghgraeve<sup>3†</sup>, Suzanne Kaptein<sup>3</sup>, Boris Pastorino<sup>4</sup>, Kai Dallmeier<sup>3</sup>, Xavier de Lamballerie<sup>4</sup>, Johan Neyts<sup>3</sup>, Alicia M. Hanson<sup>5</sup>, David N. Frick<sup>5</sup>, Martino Bolognesi<sup>1</sup> and Mario Milani<sup>1,2\*</sup>

Ivermectin, the anti-helminthic drug, was discovered through a targeted screen of a compound library for interaction with the flavivirus NS3 helicase. This was somewhat surprising, considering the original use of the compound to treat parasitic worm infections. This compound was potently active in cell culture against YFV, but displayed lesser activity against a broad range of flaviviruses ([Mastrangelo et al., 2012](#)). A compound like ivermectin could hold great promise for the treatment of YFV, as it already has FDA approval, is relatively inexpensive, and is widely used throughout the world.

*J Antimicrob Chemother 2012; 67: 1884–1894*



# Evidência Sofosbuvir

---

Yellow fever virus is susceptible to sofosbuvir both *in vitro* and *in vivo*

Caroline S. de Freitas<sup>1,5,#</sup>, Luiza M. Higa<sup>2,#</sup>, Carolina Sacramento<sup>1,5</sup>, André C. Ferreira<sup>1,5</sup>,  
Patrícia A. Reis<sup>1</sup>, Rodrigo Delvecchio<sup>2</sup>, Fabio Lima Monteiro<sup>2</sup>, Giselle Barbosa-Lima<sup>3</sup>,  
Yasmine Rangel Vieira<sup>3,5</sup>, Mayara Mattos<sup>1,5</sup>, Lucas Villas Bôas Hoelz<sup>4</sup>, Rennan Papaleo  
Paes Leme<sup>4</sup>, Mônica M. Bastos<sup>4</sup>, Fernando A. Bozza<sup>1,3</sup>, Patrícia T. Bozza<sup>1</sup>, Nubia  
Boechat<sup>4</sup>, Amilcar Tanuri<sup>2</sup> and Thiago Moreno L. Souza<sup>1,3,5\*</sup>

Repurposing of clinically approved antiviral drugs represents an alternative for such identification. Other Flaviviruses, such Zika (ZIKV) and dengue (DENV) viruses, are susceptible to Sofosbuvir, a clinically approved drug against hepatitis C virus (HCV). Moreover, sofosbuvir has a safety record on critically ill hepatic patients, making it an attractive option....This drug inhibited YFV replication in different lineages of human hepatoma cells, Huh-7 and HepG2, with EC50 value of 4.8  $\mu$ M. Sofosbuvir protected YFV-infected neonatal Swiss mice from mortality and weight loss. Our pre-clinical results indicate that sofosbuvir could represent an option against YFV.

**PLoS Negl Trop Dis 13(2):2019**



## **CRITÉRIOS DE ALTA HOSPITALAR – PARA FORMAS MODERADAS E GRAVES**

- 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.
- Sem alterações cardíacas sintomáticas; acompanhar os assintomáticos e com fatores de risco de perto.
- Observação: Icterícia não é um bom parâmetro de melhora após os sete dias de doença (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.



# Obrigado

[diretoriaieiss@gmail.com](mailto:diretoriaieiss@gmail.com)

[vitoraborges@gmail.com](mailto:vitoraborges@gmail.com)