

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**

Carolina Lins Rodrigues Vieira

**EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM FEBRE AMARELA:**  
**avaliação de fatores de risco relacionados a mortalidade e indicação de tratamentos**  
**alternativos**

Belo Horizonte  
2023

Carolina Lins Rodrigues Vieira

**EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM FEBRE AMARELA:  
avaliação de fatores de risco relacionados a mortalidade e indicação de tratamentos  
alternativos**

Tese para exame de qualificação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia.

Área de concentração: 3 - Resposta Inflamatória à Agressão Tecidual  
Linha de Pesquisa: Resposta Inflamatória nos Aloenxertos  
Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Wanessa Trindade Clemente

Belo Horizonte  
2023

V658e Vieira, Carolina Lins Rodrigues.  
Evolução clínica de pacientes com Febre Amarela [recursos eletrônicos]: avaliação de fatores de risco relacionados a mortalidade e indicação de tratamentos alternativos. / Carolina Lins Rodrigues Vieira. -- Belo Horizonte: 2023.  
102f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Wanessa Trindade Clemente.  
Coorientador (a): Bráulio Roberto Gonçalves Marinho Couto.  
Área de concentração: Resposta Inflamatória à Agressão Tecidual.  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Febre Amarela. 2. Fatores de Risco. 3. Transplante de Fígado. 4. Falência Hepática. 5. Mortalidade. 6. Dissertação Acadêmica. I. Clemente, Wanessa Trindade. II. Couto, Bráulio Roberto Gonçalves Marinho. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 530

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

### **ATA DE DEFESA DA TESE DE CAROLINA LINS RODRIGUES VIEIRA**

Realizou-se, no dia 28 de junho de 2023, às 09:00 horas, Faculdade de Medicina UFMG, sala 526, 5º andar, Presencial, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada "**EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM FEBRE AMARELA: avaliação de fatores de risco relacionados a mortalidade e indicação de tratamentos alternativos**", apresentada por CAROLINA LINS RODRIGUES VIEIRA, número de registro 2017653700, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Wanessa Trindade Clemente - Orientadora (UFMG), Profa. Raquel Silveira Bello Stucchi (UNICAMP), Profa. Helena Duani (UFMG), Prof. Agnaldo Soares Lima (UFMG), Prof. Francisco Guilherme Cancela e Penna (HC-UFMG).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 28 de junho de 2023.

Profa. Wanessa Trindade Clemente - Orientadora (UFMG)  
Profa. Raquel Silveira Bello Stucchi (UNICAMP)  
Profa. Helena Duani (UFMG)  
Prof. Agnaldo Soares Lima (UFMG)  
Prof. Francisco Guilherme Cancela e Penna (HC-UFMG).



Documento assinado eletronicamente por **Raquel Silveira Bello Stucchi, Usuário Externo**, em 05/07/2023, às 09:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Helena Duani, Professora do Magistério Superior**, em 07/07/2023, às 13:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Francisco Guilherme Cancela e Penna, Professor Magistério Superior - Voluntário**, em 07/07/2023, às 17:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Tulio Pinho Navarro, Professor do Magistério Superior**, em 10/07/2023, às 14:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Agnaldo Soares Lima, Professor Magistério Superior - Voluntário**, em 17/07/2023, às 18:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Wanessa Trindade Clemente, Professora do Magistério Superior**, em 03/08/2023, às 16:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2355809** e o código CRC **293C7AC3**.

---



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

### FOLHA DE APROVAÇÃO

**"EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM FEBRE AMARELA: avaliação de fatores de risco relacionados a mortalidade e indicação de tratamentos alternativos"**

**CAROLINA LINS RODRIGUES VIEIRA**

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, área de concentração, linha de pesquisa Resposta Sistêmica a Transplantes de Órgãos e Tecidos.

Aprovada em 28 de junho de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Wanessa Trindade Clemente - Orientadora (UFMG)

Profa. Raquel Silveira Bello Stucchi (UNICAMP)

Profa. Helena Duani (UFMG)

Prof. Agnaldo Soares Lima (UFMG)

Prof. Francisco Guilherme Cancela e Penna (HC-UFMG).



Documento assinado eletronicamente por **Raquel Silveira Bello Stucchi, Usuário Externo**, em 05/07/2023, às 09:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Helena Duani, Professora do Magistério Superior**, em 07/07/2023, às 13:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Francisco Guilherme Cancela e Penna, Professor Magistério Superior - Voluntário**, em 07/07/2023, às 17:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Tulio Pinho Navarro, Professor do Magistério Superior**, em 10/07/2023, às 14:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Agnaldo Soares Lima, Professor Magistério Superior - Voluntário**, em 17/07/2023, às 18:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Wanessa Trindade Clemente, Professora do Magistério Superior**, em 03/08/2023, às 16:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2355810** e o código CRC **8651AA18**.

---

*A todos os mineiros vítimas da febre amarela,  
que, com suas vidas, escreveram um novo  
capítulo sobre essa enfermidade.*

## AGRADECIMENTOS

Minha irmã, Camila, uma vez me disse que elaborar uma tese é um processo muito solitário. Mas, no meu caso, tive o privilégio de ser acompanhada pelos inúmeros pacientes que atendi no Hospital Eduardo de Menezes, durante os surtos de 2017 e 2018. A memória deles me ajudou a perseverar nos momentos difíceis, através da certeza de que, com suas vidas, eles transformariam o conhecimento sobre essa doença.

Agradeço aos colaboradores do “Dudu”, com quem compartilhei plantões desafiadores. Deixo também meus agradecimentos aos colegas do NEP, especialmente Josi e Mirtes, e do SAME.

Como sempre, agradeço à minha família, especialmente papai, mamãe e Mila, pelo aconchego e torcida incessante. Ao meu amor, Gabriel, que cedeu muitas horas em minha companhia para esse projeto, além de também doar o seu trabalho. Obrigada aos meus queridos amigos, que celebraram cada conquista e oraram pelo final dessa jornada.

Aos meus queridos alunos, hoje médicos, que trabalharam voluntariamente e com tanto empenho na coleta de dados.

Agradeço a minha orientadora, Wanessa, que é para mim um exemplo de excelência técnica e dedicação acadêmica.

Por fim, agradeço a Deus, que não apenas criou, mas sustenta todo o universo. Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas, pelos séculos dos séculos.

*“Eu quase que nada não sei. Mas desconfio de  
muita coisa”.*  
*(Guimarães Rosa)*

## RESUMO

A febre amarela (FA) é uma doença causada por um vírus RNA pertencente à família *Flaviviridae*. No Brasil, o vírus persiste no ambiente através de ciclos silvestres, que envolvem animais, tanto primatas não-humanos, como mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*. (MINAS GERAIS, 2017a). O epicentro da maior epidemia já registrada no país, entre os anos de 2016 e 2019, foi a região sudeste, particularmente os estados de Minas Gerais e São Paulo, quando foram notificados 3.242 casos suspeitos de FA em Minas Gerais (TABNET, 2022). Ainda há uma lacuna de conhecimento sobre os fatores de risco associados a óbito, a despeito da existência de algumas publicações sobre o tema. A elevação de transaminases é classicamente associada a maior mortalidade, contudo, estudos recentes apontam que idade, bilirrubina, creatinina e RNI possam ser marcadores de gravidade (TUBOI *et al.*, 2007; ÁVILA *et al.*, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2019). O objetivo desse estudo é caracterizar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com FA admitidos em hospital de referência, em 2017 e 2018. Além disso, visa também determinar os fatores de risco associados ao desfecho insuficiência hepática aguda e mortalidade nesses pacientes. Esse estudo avaliou a evolução clínico-laboratorial de 229 pacientes com diagnóstico de febre amarela, hospitalizados em hospital de referência em Minas Gerais. Desse total, 197 (86%) eram do sexo masculino, com aproximadamente 46 anos. A mediana do tempo entre o início dos sintomas e a internação foi de quatro dias, e do tempo de internação, seis dias. A mortalidade global foi de 20,5% (n=47). Apesar de uma elevação significativa de transaminases, com ALT e AST de 1.167 e 1.138 UI/L, respectivamente, parâmetros como bilirrubina total apresentaram elevação discreta (1,2 mg/dL). Na análise multivariada, alterações nos valores de LDH e lactato nas primeiras 24 horas de internação, e leucometria e AST avaliados após 36 a 48 horas associaram-se a maior risco de óbito. Utilizando esses marcadores laboratoriais em modelo matemático, calculou-se a probabilidade em percentual de um paciente evoluir a óbito, após determinado tempo de evolução da doença. Dessa forma, acredita-se que esses marcadores possam ser auxiliares na seleção de pacientes para alocação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Finalmente, estabelecer os critérios de gravidade pode ser útil na seleção de pacientes em evolução para insuficiência hepática irreversível, que poderão se beneficiar de intervenções terapêuticas ou do transplante hepático como medida salvadora.

**Palavras-chave:** febre amarela; transplante hepático; mortalidade; fatores de risco.

## ABSTRACT

Yellow fever (YF) is a disease caused by an RNA virus belonging to the Flaviviridae family. In Brazil, the virus is naturally present in the environment, in a cycle that involves mosquitoes of the genera *Haemagogus* and *Sabethes* infecting different primates including humans. (MINAS GERAIS, 2017a). The epicenter of the largest epidemic ever recorded in the country was between 2016 and 2019, in the South East region, particularly the states of Minas Gerais and São Paulo, when 3,242 cases of YF were reported in Minas Gerais (TABNET, 2022). There is still a lack of knowledge about the risk factors that can lead to death, despite the existence of a few publications on the matter. Elevation of transaminases is classically associated with higher mortality, however, recent studies indicate that age, bilirubin, creatinine and INR may be markers of severity (TUBOI *et al.*, 2007; ÁVILA *et al.*, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2019). The aim of this study is to characterize the clinical-epidemiological profile of patients with YF admitted to the referral hospital during de YF outbreak in 2017 and 2018. In addition, it also aims to determine the risk factors associated with fulminant hepatitis and mortality in these patients. This study analyzed the clinical profiles and laboratory data of 229 patients who were diagnosed with yellow fever, admitted to a reference hospital. Of this total, 197 (86%) were male, and their ages were about 46. The median time between the onset of symptoms and hospitalization was four days, and the median hospital stay length was six days. Overall mortality was 20.5% (n=47). Despite a significant increase in liver enzymes, with ALT and AST levels of 1,167 and 1,138 IU/L, respectively, parameters such as total bilirubin showed a slight increase (1.2 mg/dL). In the multivariate analysis, changes in lactate dehydrogenase (LDH) and lactate values in the first 24 hours of hospitalization, and leukocytes and AST evaluated after 36 to 48 hours are associated with a higher death risk. These laboratory markers were used in a mathematical model, and it was possible to calculate the percentage probability of the death of a patient, during the manifestation of the disease. Thus, it is concluded that these markers can be helpful in the selection of patients for allocation to the Intensive Care Unit (ICU) and other interventions such as plasmapheresis. Finally, establishing severity criteria could be useful in selecting patients undergoing fulminant hepatitis who may benefit from liver transplantation as a lifesaving measure.

**Keywords:** yellow fever; liver transplantation; mortality; risk factors.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição geográfica dos casos de febre amarela em Minas Gerais, 2017 e 2018 .....	20
Figura 2 – Fluxograma de atendimento a pacientes com suspeita de Febre Amarela, Brasil, 2020. ....	31

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Probabilidade de óbito de acordo com os resultados de lactato (24 horas) e AST e creatinina (36-48 horas), para pacientes com 40 anos com bilirrubina direta < 2,9 mg/dL.....	48
Gráfico 2 – Probabilidade de óbito de acordo com os resultados de lactato (24 horas) e AST e creatinina (36-48 horas), para pacientes com 55 anos com bilirrubina direta $\geq$ 2,9mg/dL....	49

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais artigos científicos sobre fatores de risco para óbito por febre amarela publicados na literatura médica brasileira. ....	24
Quadro 2 – Protocolo de manejo clínico de pacientes com diagnóstico de febre amarela admitidos na UTI de hospital de referência em Minas Gerais. ....	28

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Notificações de febre amarela, dos primeiros sintomas, por mês, em Minas Gerais, 2017 a 2022. ....	19
Tabela 2 – Intervalo de valores de variáveis associadas a óbito por Febre Amarela em análise de cluster, Rio de Janeiro, 2019.....	26
Tabela 3 – Características demográficas e clínicas de 229 pacientes hospitalizados por febre amarela confirmada, em Minas Gerais, de janeiro de 2017 a março de 2018.....	38
Tabela 4 – Evolução clínica de 229 pacientes hospitalizados por febre amarela confirmada, em Minas Gerais, de janeiro de 2017 a março de 2018.....	39
Tabela 5 – Evolução laboratorial de 229 pacientes hospitalizados por febre amarela confirmada, em Minas Gerais, de janeiro de 2017 a março de 2018. ....	40
Tabela 6 – Avaliação da associação entre óbito e os parâmetros laboratoriais nas primeiras 24 horas. ....	41
Tabela 7 – Avaliação da associação entre óbito e os parâmetros laboratoriais após 36-48 horas. ....	44
Tabela 8 – Avaliação da associação entre óbito e os parâmetros laboratoriais após 48 horas. ....	45
Tabela 9 - Definição do ponto de corte para os parâmetros laboratoriais selecionadas para o modelo preditivo de óbito.....	46
Tabela 10 – Fatores associados ao óbito – Modelo de regressão logística. ....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanino Amino Transferase
AST	Aspartato Amino Transferase
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DAA	Antivirais de Ação Direta
DM	Diabetes Mellitus
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
FA	Febre Amarela
FHF	Falência Hepática Fulminante
FM	Faculdade de Medicina
FUNED	Fundação Ezequiel Dias
GGT	Gama Glutamil Transferase
HD	Hemodiálise
HEM	Hospital Eduardo de Menezes
IHHFA	Insuficiência Hepática Hiperaguda relacionada à Febre Amarela
IRA	Insuficiência Renal Aguda
MS	Ministério da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PCR-FA	Reação em Cadeia de Polimerase para Febre Amarela
PPGCO	Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia
PTTa	Tempo de Tromboplastina Parcial ativada
RNI	Razão Normalizada Internacional
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VM	Ventilação Mecânica

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>1.1</b>	<b>Justificativa .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2</b>	<b>Estrutura da tese.....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>17</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1</b>	<b>Epidemiologia .....</b>	<b>18</b>
<b>3.2</b>	<b>Fisiopatologia .....</b>	<b>20</b>
<b>3.3</b>	<b>Fatores de risco de mortalidade .....</b>	<b>23</b>
<b>3.4</b>	<b>Prevenção .....</b>	<b>27</b>
<b>3.5</b>	<b>Manejo clínico .....</b>	<b>28</b>
<b>3.6</b>	<b>Tratamento.....</b>	<b>32</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>34</b>
<b>4.1</b>	<b>Delineamento do estudo .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2</b>	<b>Descrição dos Centros Participantes .....</b>	<b>34</b>
<b>4.3</b>	<b>Participantes da pesquisa e fluxo de atendimento.....</b>	<b>34</b>
<b>4.4</b>	<b>Coleta de dados .....</b>	<b>35</b>
<b>4.5</b>	<b>Análise estatística.....</b>	<b>35</b>
<b>4.6</b>	<b>Considerações éticas .....</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>37</b>
<b>5.1</b>	<b>Evolução clínico-laboratorial.....</b>	<b>37</b>
<b>5.2</b>	<b>Avaliação de fatores de risco para óbito.....</b>	<b>40</b>
<b>5.3</b>	<b>Construção de um modelo matemático de predição de óbito.....</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>56</b>
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>57</b>

<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>58</b>
<b>APÊNDICE A – Instrumento de Coleta de Dados .....</b>	<b>62</b>
<b>ANEXO A – Portaria nº 2.117/2018, do Ministério da Saúde, que institui a estratégia para assistência emergencial em casos de Insuficiência Hepática Hiperaguda relacionada à Febre Amarela – IHHFA.....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO B – Parecer Consubstanciado do CEP .....</b>	<b>75</b>
<b>ANEXO C – Artigo 1 – Caracterização clínico-laboratorial e desfecho de pacientes com febre amarela no Estado de Minas Gerais .....</b>	<b>82</b>
<b>ANEXO D – Artigo 2 – Avaliação de fatores de risco para mortalidade por FA e construção de modelo preditivo.....</b>	<b>91</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença viral, causada por um arbovírus pertencente ao gênero flavivírus, que é transmitido aos humanos pela picada de artrópodes. Mais de 500 milhões de indivíduos estão expostos à doença na África, assim como aproximadamente 400 milhões de indivíduos na América Latina (LUCEY; GOSTIN, 2016). Existem dois ciclos da doença, o silvestre, e o urbano, com diferentes vetores (MINAS GERAIS, 2017a).

Apesar de ser uma doença imunoprevenível, são frequentes os surtos silvestres no Brasil, como o recentemente ocorrido nos anos de 2017 e 2018. De acordo com dados do Ministério da Saúde (MS), entre dezembro de 2016 e junho de 2019, foram registrados 2.237 casos de FA em humanos, com 759 óbitos (FIGUEIREDO *et al.*, 2020).

A FA possui um espectro clínico variável que geralmente consiste em um quadro clínico bifásico, com uma primeira fase de doença febril aguda, seguida de evolução para cura espontânea ou para uma segunda fase, em que sobressaem os sintomas íctero-hemorrágicos, que correspondem às formas mais graves. A mortalidade associada a essas formas é elevada, podendo chegar a 50% (SVS, 2004).

Contudo, apesar da elevada mortalidade associada a FA, existe uma escassez de informações na literatura médica sobre achados clínicos e laboratoriais preditores de gravidade, que possam ser utilizados na identificação precoce de pacientes em evolução para insuficiência hepática fulminante e, conseqüentemente, alocação mais rápida dos mesmos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) ou indicação de tratamento mais complexo, como aférese. Além disso, o conhecimento desses fatores de risco pode otimizar a destinação dos recursos financeiros, especialmente em países de baixa renda, ao direcionar a propedêutica a ser realizada para a melhor tomada de decisão médica e assistencial (KALLAS *et al.*, 2019).

Nesse mesmo sentido, o conhecimento sobre manifestações clínicas e manejo da FA também é importante em áreas não endêmicas, frente à crescente ocorrência de casos em viajantes provenientes de países desenvolvidos, frequentemente não imunizados de forma adequada contra a doença (HO *et al.*, 2019).

Finalmente, estabelecer os critérios de gravidade pode ser útil na seleção de pacientes em evolução para insuficiência hepática irreversível, que poderão se beneficiar do transplante hepático como medida salvadora.

Esse estudo foi desenvolvido no Hospital Eduardo de Menezes (HEM), pois durante a epidemia, a instituição foi referência para o atendimento dos pacientes com suspeita de FA, no Estado de Minas Gerais.

## **1.1 Justificativa**

Associadas às inúmeras lacunas de conhecimento sobre a doença existentes até o momento, durante os surtos de 2017-2018, informações inéditas sobre o curso da FA foram sendo observadas nos diversos centros que prestaram assistência aos pacientes no país.

Entre os muitos países carentes de recursos, onde a doença ocorre de forma endêmica, o Brasil se destaca por possuir um sistema de saúde robusto, capaz de prestar assistência à saúde de forma universal e integral, como, de subsidiar pesquisas sobre aspectos ainda obscuros dessa patologia.

Sendo assim, este estudo tem por objetivo descrever a evolução de pacientes com diagnóstico de febre amarela, no que diz respeito aos fatores de risco que se correlacionaram a óbito. O conhecimento desses fatores contribui para a alocação adequada de recursos, principalmente em emergências em saúde, além de subsidiar as decisões médicas durante a assistência a esses pacientes, inclusive, sobre a indicação oportuna do transplante hepático como tratamento compassivo.

## **1.2 Estrutura da tese**

Esta tese de doutorado está organizada em cinco seções, conforme determinação do Regulamento Interno do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (PPGCO/FM/UFMG).

A primeira seção apresenta a introdução, trazendo breve descrição sobre o tema, juntamente à justificativa que fundamenta a realização deste estudo.

A segunda seção apresenta o referencial teórico, em que são abordados a epidemiologia e fisiopatologia da FA, bem como profilaxia e tratamentos existentes até o momento, e os objetivos do estudo.

A metodologia utilizada está descrita na terceira seção, em que se considera todas as etapas trilhadas para a execução deste estudo, desde o delineamento até a coleta, armazenamento e análise dos dados.

A quarta seção é designada para apresentação dos resultados encontrados, que serão discutidos na quinta seção.

Por fim, a sexta seção é destinada às considerações finais e perspectivas sobre a temática.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

1. Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com FA admitidos para cuidados em hospital de referência no atendimento de casos suspeitos, durante o período de 2017 a 2018.
2. Determinar os fatores de risco associados ao desfecho insuficiência hepática aguda e mortalidade nesses pacientes.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Descrever a evolução clínica dos pacientes, considerando marcadores de gravidade.
2. Caracterizar o tratamento recebido (suporte transfusional, terapia de substituição renal etc.).
3. Estratificar os pacientes em grupos, de acordo com os marcadores de gravidade.
4. Avaliar os fatores de risco associados a mortalidade.
5. Desenvolver uma calculadora para cálculo de mortalidade (Yellow Fever Mortality Index).

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Epidemiologia

A febre amarela (FA) é uma doença causada por um vírus RNA pertencente à família *Flaviviridae*, na qual estão agrupados outros vírus causadores de febre hemorrágica, como o da dengue. No Brasil, o vírus persiste no ambiente através de ciclos silvestres, que envolvem animais, tanto primatas não-humanos, como mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*. (MINAS GERAIS, 2017a).

A primeira epidemia de FA no Brasil foi registrada no período colonial, em 1685, concentrando-se onde atualmente está situado o estado de Pernambuco. Acredita-se que o vírus tenha sido trazido através de navios que traficavam escravos oriundos da África Ocidental. A doença, cuja causa era até então desconhecida, chegou ao Rio de Janeiro por volta de 1850. Nos anos seguintes, houve uma redução do número de casos, decorrente de uma forte política sanitária, cujas medidas indiretamente diminuíram a população de vetores. Mas, ainda assim, epidemias da doença continuavam a ocorrer. Em 1937, iniciou-se uma imunização em massa da população, o que contribuiu para que o último caso de febre amarela urbana fosse registrado em 1942, no Acre. Contudo, nos anos 1970, o colapso do programa transcontinental da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) para erradicação do *A. aegypti* culminou com a reurbanização do vetor em diversas regiões brasileiras (FIGUEIREDO *et al.*, 2020).

De 1980 a 2015, foram registrados 789 casos de FA em humanos, distribuídos em surtos de padrão irregular, associados a períodos de reemergência do vírus. A transmissão viral é afetada por fatores ambientais (temperatura, chuvas), densidade de vetores e reservatórios, e taxa de cobertura vacinal da população (BRASIL, 2019).

O epicentro da maior epidemia já registrada no país, entre os anos de 2016 e 2019, foi a região sudeste, particularmente os estados de Minas Gerais e São Paulo, em contraste aos surtos anteriores, ocorridos nas regiões Amazônica e Centro Oeste. Entre os fatores que se relacionam ao deslocamento do vírus em direção ao litoral e região Sul do país estão as mudanças climáticas e o avanço da urbanização, que podem ter propiciado o aumento da densidade de vetores e primatas não humanos, e a proximidade do homem com esses animais. Além disso, a falha em políticas públicas em saúde, voltadas para imunização, bem como detecção e controle de surtos também contribuíram para esse quadro (FIGUEIREDO *et al.*, 2020).

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foi implementado em 1998 no Brasil e através do mesmo a ocorrência de determinadas doenças é compulsoriamente reportada de forma passiva ao Ministério da Saúde (MS) sendo, a FA uma delas. Desde então, tornou-se possível o monitoramento mais preciso da realidade epidemiológica da doença em determinada área geográfica, de forma dinâmica (TABNET, 2022), o que auxilia no planejamento das intervenções em saúde. A Tabela 1 apresenta o número de notificações de FA, de 2017 a 2022, no estado de Minas Gerais.

**Tabela 1 – Notificações de febre amarela, dos primeiros sintomas, por mês, em Minas Gerais, 2017 a 2022.**

Ano da notificação	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
2017	1184	193	74	23	14	8	4	4	8	8	9	65	1594
2018	635	598	207	86	16	8	12	9	13	15	13	36	1648
2019	14	24	8	10	8	11	5	2	6	8	4	8	108
2020	6	7	4	2	8	7	3	5	2	-	6	4	54
2021	9	5	3	4	3	5	2	5	2	6	6	1	51
2022	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2
<b>Total</b>	<b>1849</b>	<b>827</b>	<b>296</b>	<b>125</b>	<b>49</b>	<b>39</b>	<b>26</b>	<b>25</b>	<b>31</b>	<b>37</b>	<b>38</b>	<b>115</b>	<b>3457</b>

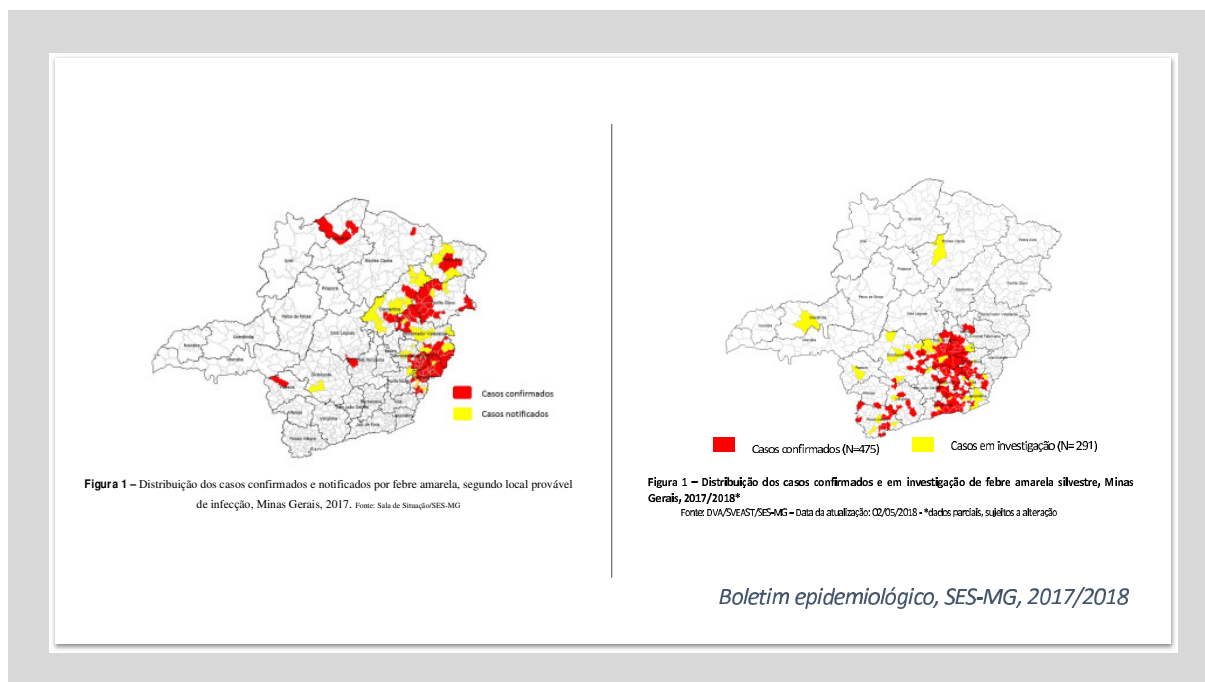
Fonte: TABNET, 2022.

De janeiro de 2017 a dezembro de 2018, foram notificados 3.242 casos suspeitos de FA no estado de Minas Gerais, sendo 3.000 distribuídos nos meses de janeiro a abril. Acreditamos que o pequeno número de casos registrados em 2020 e 2021, em relação aos anos anteriores, possa estar associado à subnotificação em razão da pandemia de COVID-19, que levou a um aumento de atendimentos de casos de síndrome respiratória, em detrimento de outros agravos, ou à menor exposição devido à restrição de circulação de pessoas. Além disso, houve um aumento da cobertura vacinal da população, devido à vacinação em massa realizada durante o surto.

A Figura 1 apresenta a distribuição geográfica dos casos de FA em Minas Gerais, nos anos de 2017 e 2018, onde é possível observar uma mudança na ocorrência de casos, que foram notificados próximos à região metropolitana de Belo Horizonte em 2018.

Em dezembro de 2022, a Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais publicou um comunicado sobre epizootia positiva para FA no município de Uberaba, localizado na macrorregião de saúde do Triângulo Mineiro. Ressalta-se que as epizootias podem indicar a circulação do vírus da febre amarela nos municípios, o que aumenta o risco de surtos, como o ocorrido em 2017-2018 (SES-SP, 2023).

**Figura 1 – Distribuição geográfica dos casos de febre amarela em Minas Gerais, 2017 e 2018**



Fontes: Boletim Epidemiológico, SES-MG de 02/05/2018; SES-MG, 2017b.

### 3.2 Fisiopatologia

A FA difere das outras febres hemorrágicas virais, como a dengue, por causar uma hepatite aguda fulminante, cuja patogênese é particular e, portanto, difere de outras formas de hepatites virais (MONATH; BARRETT, 2003).

Os mecanismos de interação entre vírus e hospedeiro, principalmente quando determinantes dos casos graves, ainda não foram completamente elucidados. No entanto, diferenças entre cepas virais, associadas a fatores de resistência do hospedeiro geneticamente determinados, parecem ser responsáveis pelo quadro clínico variável, que inclui desde sintomas inespecíficos até os quadros de hepatite fulminante. A virulência parece ser determinada por genes estruturais e não estruturais do vírus, sendo que a glicoproteína E parece estar relacionada ao tropismo e entrada do vírus na célula. Após penetração nas células de *Kupffer* e nos hepatócitos, ocorre uma intensa replicação viral. A proteína C do capsídio viral induz uma desestabilização da mitocôndria celular, que em última instância induzirá apoptose celular. Após ser inoculado pela picada do mosquito, o vírus da FA infecta as células dendríticas situadas na pele. Chegando aos linfonodos, o vírus consegue alcançar a corrente sanguínea (viremia primária) e se dissemina, infectando as células dos órgãos viscerais, tecido conectivo,

músculo esquelético e glândulas endócrinas. Ocorre então uma fase de viremia secundária, quando o mosquito pode se infectar ao picar o indivíduo doente, fechando o ciclo de transmissão (MONATH; BARRETT, 2003).

Quando sintomática, a doença classicamente se manifesta em três fases. Após um período de incubação de três a seis dias, inicia-se o “período de infecção”, caracterizado por: febre alta, acompanhada de mal-estar, vômitos, cefaleia e mialgia (principalmente na região lombar). No exame físico, é comum a presença de hepatomegalia, hiperemia conjuntival e bradicardia a despeito da temperatura elevada, evento conhecido como sinal de Faget. Após essa fase, o doente pode evoluir para a convalescência, entrando no “período de recuperação”, em que há remissão da febre e dos sintomas em até 48 horas. Aproximadamente 15% dos pacientes entram, por volta do sexto dia de sintomas, no “período de intoxicação”, caracterizado por persistência da febre, além de manifestações hemorrágicas e sinais de disfunção orgânica, como icterícia, oligúria e instabilidade hemodinâmica. Dessa forma, podem ser encontrados elevação de transaminases, plaquetopenia, redução de fatores de coagulação, consumo de fibrinogênio e fator V, além de aumento de ureia e diminuição de bicarbonato séricos. Assim como em outras febres hemorrágicas, a disfunção endotelial, com perda de plasma para o terceiro espaço, parece ter papel fundamental na gênese do choque. A encefalopatia, por sua vez, é multifatorial, devendo-se a insuficiência renal e hepática, como também ao edema cerebral (MONATH; BARRETT, 2003). Ressalta-se que o aumento de transaminases ocorre com predomínio de AST sobre ALT, num padrão oposto ao encontrado em outras hepatites virais. Tal achado pode refletir o envolvimento da musculatura miocárdica e esquelética na FA (MONATH; VASCONCELOS, 2015).

O envolvimento hepático é caracterizado por cinco achados: degeneração eosinofílica de células de Kupffer e hepatócitos, necrose hepatocelular da zona média, ausência de inflamação, esteatose microvacuolar e retenção da estrutura reticular, com ausência de fibrose pós quadro agudo (MONATH; BARRETT, 2003). Nas formas graves de FA, observa-se uma coagulopatia relacionada à deficiência de fatores pró-coagulantes de síntese hepática. Em trabalho pioneiro que avaliou o perfil completo de hemostasia na doença, foram identificados alargamento do TP e do PTTa, além de redução dos fatores II, V, VII e IX (JARDIM *et al.*, 2022).

O envolvimento renal é comum nas hepatites fulminantes, independente da etiologia, devido principalmente à baixa perfusão tecidual que pode ocorrer nesses casos. O exame anatomopatológico de rins de doentes com FA apresenta degeneração eosinofílica, associada a

esteatose microvesicular, semelhantes às alterações encontradas no fígado, e a imunocitoquímica revela a presença de antígenos virais (MONATH; BARRETT, 2003). Dessa forma, a intensa redução de bicarbonato detectada em tais pacientes parece dever-se a uma ação direta do vírus sobre o epitélio tubular renal. Ho *et al.* (2019) descreveu uma coorte de pacientes hospitalizados e recomendou a instituição de hemodialise precoce, mesmo quando a acidose metabólica é a única alteração renal observada. No entanto, essa recomendação não impactou a mortalidade por FA. Outros estudos têm demonstrado que o vírus pode ser eliminado na urina de convalescentes de FA por longos períodos, de até 47 dias após o início dos sintomas, sugerindo a participação do vírus na patogênese da lesão renal (CASADIO *et al.*, 2019).

Embora classicamente a doença possua três fases de evolução, há relatos de recrudescência tardia de hepatite após infecção pelo vírus da FA. A hepatite tardia pós febre amarela é definida como aumento de aminotransferases dentro de seis meses após melhora ou normalização da função hepática. Embora os estudos, apresentados a seguir, sejam relatos ou séries de casos, acompanhados por um curto período de tempo, especula-se que a hepatite tardia resulte de uma transição imune anômala, de um padrão anti-inflamatório, para um padrão pró-inflamatório, devido à persistência de antígenos virais após a fase aguda da doença (CASADIO *et al.*, 2020).

Denis *et al.* (2019) relataram o caso de dois turistas franceses que, ao regressarem do Rio de Janeiro, apresentaram sintomas de FA, sendo diagnosticados com a forma moderada da doença. Após dois meses do início dos sintomas, voltaram a apresentar elevação de transaminases, apesar de se manterem assintomáticos, sem replicação viral. A avaliação molecular sérica evidenciou PCR-FA negativo, além de 100% de atividade inibitória dos anticorpos neutralizantes. Nesse relato de caso, a pesquisa de anticorpos autoimunes foi negativa e a biópsia hepática não foi realizada. De acordo com os autores, possivelmente um fenômeno imunomediado está associado ao quadro.

Posteriormente, Rezende *et al.* (2020) descreveu o caso de um paciente proveniente de Minas Gerais, em que se observou aumento de transaminases e de bilirrubina, no 64º dia após início dos sintomas, com AST = 677 U/L, ALT = 797 U/L e bilirrubina total = 10.4 mg/dL. Além disso, a biópsia hepática detectou antígenos virais, além de RNA do vírus selvagem, indicando a persistência do mesmo no fígado. Contudo, de acordo com os autores, alterações de mediadores inflamatórios estejam possivelmente associadas ao quadro.

No mesmo ano, em outro relato de caso de Minas Gerais, um homem de 42 anos diagnosticado com FA apresentou icterícia 40 dias após o quadro de hepatite inicial. Na biópsia

hepática, a imunohistoquímica para presença de antígenos virais foi negativa, reforçando o papel de mecanismos imunes na hepatite tardia (OSÓRIO *et al.*, 2020).

Em série de casos de FA provenientes de São Paulo, entre 2018 e 2019, foi conduzido acompanhamento horizontal de 71 pacientes ambulatorialmente. Desses, 26 desenvolveram quadro compatível com hepatite tardia. A biópsia hepática foi realizada em nove pacientes, sendo detectada a presença de antígenos virais nas células de Kupffer, com possibilidade de persistência do vírus no fígado e ocorrência de resposta imune disfuncional (CASADIO *et al.*, 2020).

Em outro estudo que incluiu 222 pacientes acompanhados ambulatorialmente em Minas Gerais, entre 2017 e 2018, 13 apresentaram icterícia, aproximadamente 60 dias após as manifestações iniciais de FA. A creatinina foi um fator prognóstico associado à hepatite tardia, porém, sem significância estatística (REZENDE, 2020).

Resumidamente, é possível a ocorrência de manifestações hepáticas tardias na FA, cujas causas não estão completamente elucidadas. Contudo, há evidências de que se trata de um fenômeno majoritariamente autolimitado, não associado a mortalidade (CASADIO *et al.*, 2020; OSÓRIO *et al.*, 2020; DENIS *et al.*, 2019).

### **3.3 Fatores de risco de mortalidade**

Há uma escassez de estudos que avaliem os fatores de risco para o óbito por FA. Uma busca realizada na base de dados *Pubmed*, com os descritores *yellow fever*, *risk factors*, *death* e *mortality*, resultou em 20 trabalhos. Aqueles de maior relevância serão descritos a seguir.

Um trabalho pioneiro datado de 1970 apontou que proteinúria, além de elevações de AST superiores a 2.000, associavam-se a maior mortalidade (OUDART; REY, 1970). Estudos posteriores apresentam taxa de mortalidade variando de 29,2 a 66%. No Quadro 1, estão sumarizados os principais resultados.

É importante ressaltar que pouco era conhecido sobre os fatores de risco de mortalidade, até a ocorrência do surto de FA no Brasil em 2017-2018. Isso deve-se ao fato de a FA ocorrer em áreas mundialmente remotas, sem acesso a recursos propedêuticos, e de que a maior parte dos trabalhos era restrita a relatos de casos e estudos demográficos (JONES; WILSON, 1972; MONATH *et al.*, 1980).

**Quadro 1 – Principais artigos científicos sobre fatores de risco para óbito por febre amarela publicados na literatura médica brasileira.**

Nº	Autor	Ano	Local	Tipo de estudo	Número de pacientes	Mortalidade (%)	Variáveis	Observações
1	Tuboi <i>et al.</i>	2007	Brasil	Análise de dados de vigilância epidemiológica	251	44,2	AST > 1.200 U/L, ALT > 1.500 U/L, bilirrubina total > 7,0 mg/dL, bilirrubina direta > 5,0 mg/dL e ureia > 100 mg/dL	Subnotificação de casos
2	Kallas <i>et al.</i>	2019	Brasil/SP	Coorte retrospectiva	95	36	Idade, contagem de neutrófilos, RNI, bilirrubina direta, creatinina e carga viral	Contagem de neutrófilos $\geq$ 4.000 células/mL e CV $\geq$ 5,1 log associaram-se a 100% de mortalidade.
3	Casadio <i>et al.</i>	2019	Brasil/SP	Coorte retrospectiva	62	66	Lipase > 147,5 U/L e fator V < 56,5%	Carga viral elevada entre os óbitos, sem significância estatística
4	Ribeiro <i>et al.</i>	2019	Brasil/SP	Coorte retrospectiva	72	29,2	Idade, AST e creatinina	Estimativa da probabilidade de óbito com base na idade, tempo de sintomas, creatinina e transaminases à admissão.
5	Escosteguy <i>et al.</i>	2019	Brasil/RJ	Coorte retrospectiva	52	40,4	Disfunção renal e elevação de transaminases > 1.000 U/L	Análise de cluster de acordo com intervalos de transaminases e escórias renais
6	Ávila <i>et al.</i>	2020	Brasil/MG	Coorte retrospectiva	114	47,4	RNI e encefalopatia grau IV	Leucopenia associou-se a menor mortalidade, sem significância

Fonte: A autora

No Brasil, Tuboi *et al.* (2007) analisaram o perfil clínico-epidemiológico de 251 casos confirmados de FA entre janeiro de 1998 e dezembro de 2002, encontrando letalidade de 44,2%. Idade superior a 40 anos correlacionou-se a aumento de mortalidade, bem como níveis séricos de AST > 1.200 UI/L, ALT > 1.500 UI/L, bilirrubina total > 7,0 mg/dL, bilirrubina direta > 5,0 mg/dL e ureia > 100 mg/dL. É importante considerar que a subnotificação de casos leves pode ter ocasionado a elevada letalidade observada.

Mais recentemente, Ávila *et al.* (2020) descreveram dados de 114 pacientes hospitalizados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital terciário referência em FA em Belo Horizonte/MG, durante o surto ocorrido em 2017 e 2018, encontrando mortalidade 47,4%. Na análise multivariada, as variáveis que se correlacionaram a maior chance de óbito foram RNI e encefalopatia grau IV, que refletem o grau de disfunção hepática. Não houve correlação entre elevação de transaminases e óbito, indicando que essa alteração possa estar mais relacionada à intensidade da inflamação hepática, do que à disfunção do órgão propriamente. Nessa casuística, os autores sugerem que a leucopenia se associou a menor mortalidade, provavelmente porque a leucocitose foi mais frequente em pacientes com sepse, importante fator de risco para óbito na análise univariada.

Kallas *et al.* (2019), avaliaram dados clínicos e laboratoriais à admissão de 95 pacientes com FA confirmada no Estado de São Paulo, com mortalidade de 36%. Neste estudo, a análise estatística multivariada aponta como fatores de risco independentes, idade, contagem de neutrófilos, RNI, bilirrubina direta, creatinina e carga viral. Incrementos da ordem de 1.000 neutrófilos/ $\mu$ L aumentam o risco de óbito em 1,21 vezes (95% IC 1,09-1,34;  $p < 0,00044$ ). Na sequência, as duas variáveis mais associadas a óbito, carga viral e neutrófilos, foram utilizadas para uma análise em subgrupos. O estudo aponta que contagem de neutrófilos  $\geq 4.000$  céls/mL e CV  $\geq 5,1$  log associaram-se com 100% de mortalidade.

Destaca-se que os resultados apresentados no estudo de Kallas não foi identificado em nenhuma outra publicação. Na análise de 312 amostras de 90 pacientes com FA hospitalizados em Minas Gerais, coletadas do 4º ao 10º dia após o início dos sintomas, apesar de maiores valores de carga viral terem sido encontrados nos óbitos, a diferença não foi estatisticamente significativa. Essa discrepância entre os resultados obtidos nos dois estudos pode ser devida ao tipo de análise realizada, bem como pela fase da infecção analisada em cada estudo (REZENDE, 2020).

Outro trabalho, conduzido em São Paulo durante a epidemia de 2018, avaliou 62 pacientes internados na UTI. Lipase superior a 147,5 U/L e fator V < 56,5% correlacionaram-

se a maior chance de óbito. Os autores sugerem que esses parâmetros poderiam ser utilizados na triagem de casos graves, principalmente em contexto de surtos da doença. O RNA do vírus foi quantificado em 62 pacientes, com mediana de 6,71 log<sub>10</sub> cópias/mL entre os pacientes hospitalizados nos primeiros cinco dias de sintomas, e 5,77 log<sub>10</sub> cópias/mL entre aqueles com mais de cinco dias (p=0,0002, 95% IC). Não houve diferença estatística nos valores de carga viral entre sobreviventes e óbitos. Tal achado reforça a existência de lacunas de conhecimento acerca da fisiopatogenia da FA, sugerindo que a resposta inflamatória sistêmica durante os primeiros dias da infecção pode estar mais relacionada ao desfecho, em relação ao controle imune do vírus (CASADIO *et al.*, 2019).

Em outro estudo conduzido por Ribeiro *et al.* (2019), que analisou 72 casos de FA atendidos em São Paulo, com mortalidade de 29,2%, concluiu-se que os fatores de risco independentes para mortalidade foram: idade, AST e creatinina. Nesse caso, fixando-se a idade em 40 ou 60 anos, e o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a hospitalização em cinco dias, foi possível chegar a uma equação matemática para calcular a probabilidade de óbito por FA, de acordo com valores de creatinina, AST e ALT apresentados pelo doente no momento da avaliação.

Por fim, em estudo de Escosteguy *et al.* (2019), com 52 pacientes hospitalizados no Rio de Janeiro e mortalidade de 40,4%, disfunção renal e elevação de transaminases > 1.000 U/L, tiveram acurácia de 90% para predição de óbito. A análise de *cluster* foi realizada para estabelecer pontos de corte para mortalidade, de acordo com duas faixas de intervalo de valores de quatro variáveis, conforme descrito na Tabela 2.

**Tabela 2 – Intervalo de valores de variáveis associadas a óbito por Febre Amarela em análise de cluster, Rio de Janeiro, 2019.**

Variável	Cluster 1	Cluster 2
AST	69 a 5.680 U/L	6.260 a 12.970 U/L
ALT	86 a 3.846 U/L	4.160 a 8.064 U/L
Ureia	15 a 93 mg/dL	110 a 180 mg/dL
Creatinina	0,7 a 5,7 mg/dL	7 a 17,5 mg/dL

Fonte: Adaptado de Escosteguy (2019).

De acordo com esse modelo, os seguintes pontos de corte de exames laboratoriais correlacionaram-se significativamente com maior chance de óbito: AST > 6.000 U/L (OD 5,471, IC 95% 0,891–33,582); ALT > 4.000 U/L (OD 16,633, IC 95% 1,696–163,122); e ureia > 100 mg/dL e creatinina > 6 mg/dL (OD 30,977, IC 95% 2,618–366,563).

Esses estudos sugerem que a disfunção orgânica ocorrida nos casos graves pode se dever a uma ação citotóxica direta do vírus, e quanto maior a quantidade de vírus, maior seria o dano tecidual. No entanto, ocorre uma participação indireta do vírus como *trigger* de uma resposta inflamatória disfuncional, semelhante à ocorrida na sepse. Interessantemente, nos casos fatais de FA, são observadas elevações de interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF) alfa e de outros marcadores inflamatórios (MACIEL *et al.*, 2018).

### 3.4 Prevenção

A FA é uma doença imunoprevenível, estando a vacina indicada no Brasil a partir de 9 meses de idade. Atualmente, duas vacinas estão disponíveis para uso: uma, produzida pelo laboratório Sanofi Pasteur®, utilizada na rede privada, e outra, na rede pública, produzida pela Fiocruz/Instituto Biomanguinhos (BRASIL, 2021). A eficácia de ambas se aproxima de 95% e são compostas por vírus vivo atenuado, cultivado em ovos de galinha (SBIM, 2017).

Embora raramente, eventos adversos graves decorrentes do uso desses imunizantes são descritos. A doença viscerotrópica, caracterizada por hipotensão, hemorragia, insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória, e menos frequentemente, rabdomiólise e coagulação intravascular disseminada. Na doença neurotrópica ocorre a invasão do sistema nervoso central pelo vírus vacinal, cuja frequência é de um indivíduo a cada 8.000 vacinados (PLOTKIN; ORENSTEIN; BERENSTEIN, 1999). Os principais fatores de risco para essas reações são, respectivamente, imunossupressão<sup>1</sup> e idade inferior a 6 meses. Dessa forma, a vacinação em qualquer uma dessas situações está contraindicada. As gestantes também não devem receber quaisquer vacinas de vírus vivo atenuado (SBIM, 2018). A imunização em crianças deve ser feita com duas doses: uma aos nove meses de idade, e um reforço aos 4 anos. Para os adultos, a recomendação é dose única (BRASIL, 2021).

Não obstante, além da vacinação, que é a forma mais eficaz de contenção da disseminação da doença, existem outras estratégias que também podem ser utilizadas para esse fim, como uso de repelentes e mosquiteiros, combate ao vetor nas áreas urbanas, vigilância

---

<sup>1</sup> Uso de quimioterápicos, imunobiológicos, imunossupressores e infecção não controlada pelo HIV.

epidemiológica das síndromes febris ictéricas e/ou hemorrágicas, e educação da população sob risco (SVS, 2004).

### 3.5 Manejo clínico

No estado de Minas Gerais, durante o surto de 2017-2018, o fluxograma de atendimento de FA seguiu os critérios do Protocolo de Manejo Clínico de Febre Amarela, da Secretaria de Estado de Saúde (SES-MG, 2017).

De acordo com essas recomendações, um conjunto de exames laboratoriais e de medidas de suporte foi adotado pelo hospital de referência, conforme descrição no Quadro 2.

**Quadro 2 – Protocolo de manejo clínico de pacientes com diagnóstico de febre amarela admitidos na UTI de hospital de referência em Minas Gerais.**

	<b>Frequência</b>	<b>Exame</b>
<b>Propedêutica complementar</b>	Admissão	Hemograma completo RNI PTTa Ureia Creatinina AST ALT Bilirrubinas total e frações GGT Fosfatase alcalina Amilase Lipase Troponina Hemocultura Sódio Potássio Cloreto Magnésio Cálcio ionizado Gasometria arterial Proteínas Urina rotina Fator V Fibrinogênio Tipagem sanguínea PCR- FA no sangue, saliva e urina Protocolo de sorologias para febre hemorrágicas (repetido após 14 dias) Tromboelastograma <sup>1</sup> Ecocardiograma <sup>1</sup> Eletrocardiograma <sup>1</sup>

		Ultrassonografia abdominal <sup>1</sup>
	Diariamente	Hemograma completo RNI PTTa Ureia Creatinina AST ALT Bilirrubinas total e frações GGT Fosfatase alcalina Amilase Lipase Troponina Sódio Potássio Cloreto Magnésio Cálcio ionizado Gasometria arterial Proteínas Fibrinogênio PCR-FA no sangue (até 5° dia de início dos sintomas)
<b>Transfusão de sangue</b>	<b>Tipo de hemocomponente</b>	<b>Critério de transfusão</b>
	Concentrado de hemácias	Alvos para paciente instável hemodinamicamente: - Hemoglobina próxima a 7g/dL - Hematócrito próximo a 30%
	Plasma fresco congelado	- Atividade de protrombina < 60% - Relação PTTa/controlado > 1,5 - Sangramento leve: 24/24h - Moderado: 12/12h - Grave: até de 8/8h
	Plaquetas	- Plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup> : sangramento em sistema nervoso central (SNC) - Plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup> : sangramento ativo (exceto SNC) - Plaquetas < 20.000/mm <sup>3</sup> : febre - Plaquetas < 10.000/mm <sup>3</sup> : avaliar caso a caso
	Crioprecipitado	Alvo: - Fibrinogênio acima de 100 mg/dL
<b>Prescrição médica</b>	- Monitorização de pressão intra-arterial, preferencialmente em artéria radial - Profilaxia de lesão de mucosa gástrica, com omeprazol venoso 40mg de 12/12 horas - Levetiracetam via oral/sonda entérica 500mg 8/8 horas (em caso de encefalopatia)	

	- Cefotaxima 1g endovenoso de 8/8 horas e Fluconazol 200mg endovenoso de 12/12 horas (pacientes com AST > 3.000 e/ ou RNI > 1,7)	
<b>Indicação de outros procedimentos</b>	<b>Procedimento</b>	<b>Indicação</b>
	Hemodiálise	Qualquer uma das situações abaixo, desde que grave e ameaçadora à vida: - Uremia - Hipervolemia - Acidose metabólica - Hipercalemia
	Plasmaférese	Pacientes com contraindicação ao transplante: - Pancreatite grave - Encefalopatia grau III ou IV - Choque hemodinâmico grave (Realizar por três dias consecutivos, com volume próximo de 10% do peso corporal)
<b>Crítérios de alta</b>	Melhora da sintomatologia Sem icterícia Manifestações hemorrágicas Coagulograma normal Aminotransferases com valores menores que 1000UI/L e em queda ou estáveis Função renal normal ou sem sinais de piora	

Fonte: Adaptado de Manejo Clínico de Febre Amarela, SES- MG, 2017.

Nota: <sup>1</sup> Repetidos conforme indicação médica.

Em 2020, o Ministério da Saúde publicou um Manual de Manejo Clínico da Febre Amarela. Em relação ao documento anterior, o novo protocolo atualiza a definição de caso suspeito, instituindo dois grupos: pacientes provenientes de áreas sem a circulação viral, e provenientes de áreas de surto. Ademais, foram mantidas as classificações em grupos A, B e C, conforme a presença de sinais de alerta e/ou de gravidade (BRASIL, 2020).

Figura 2 – Fluxograma de atendimento a pacientes com suspeita de Febre Amarela, Brasil, 2020.



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, 2020.

### 3.6 Tratamento

Até o presente momento, nenhum tratamento específico para a doença é recomendado, além das medidas de suporte e manejo da insuficiência hepática aguda. Contudo, estudos recentes sugerem a atividade de antivirais de ação direta (DAA), particularmente de sofosbuvir<sup>2</sup>, *in vitro* e *in vivo* contra a doença, ao reduzir a replicação do vírus nas células hepáticas humanas, bem como a mortalidade em estudos experimentais com filhotes de camundongos (FIGUEIREDO-MELLO *et al.*, 2019). Durante a epidemia de 2017-2018 em São Paulo, sofosbuvir foi utilizado de forma compassiva em duas pacientes com diagnóstico de FA, sendo observadas redução da viremia e melhora de exames laboratoriais (MENDES, *et al.*, 2019). Contudo, mais estudos são necessários para avaliação do impacto clínico do sofosbuvir na FA. Ressalta-se que a utilização desse medicamento em doentes graves é limitada, devido a formulação exclusivamente oral e incompatibilidade com insuficiência renal grave (SOVALDI®, 2021).

Outra estratégia que pode ser utilizada em pacientes com insuficiência hepática fulminante é a plasmaférese, recomendada pela *European Association for the Study of de Liver* (EASL) para aumentar a ‘sobrevida livre do transplante’ nesses doentes. O racional para a realização do procedimento é promover a retirada de endotoxinas, amônia, bilirrubina e mediadores inflamatórios, permitindo assim, a regeneração hepática e sua recuperação (WENDON *et al.*, 2017).

Uma promissora modalidade de tratamento para FA é a utilização de anticorpos monoclonais neutralizantes. Estudo experimental em primatas não humanos demonstrou significativa redução de CV e de transaminases após a administração do medicamento, com 100% de sobrevida dos animais (RICCIARDI *et al.*, 2022). Estudos em humanos ainda são necessários para avaliar o impacto dessa abordagem na evolução dos doentes.

Como terapia de salvamento dos casos graves de insuficiência hepática fulminante por FA (tratamento compassivo). O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo realizou o primeiro transplante hepático mundial relatado em um paciente com FA (SONG *et al.*, 2019). Tal modalidade de tratamento nunca havia sido anteriormente utilizada, uma vez que se desconhecia a ocorrência de infecção do enxerto pelo vírus da FA. Na sequência, foram realizados outros transplantes, em Minas Gerais e Rio de Janeiro (VIEIRA *et al.*, 2019).

---

<sup>2</sup> Antiviral utilizado no tratamento da hepatite C.

Como forma de regulamentar a estratégia de assistência emergencial dos casos de Insuficiência Hepática Hiperaguda relacionada à febre amarela (IHHA), o Ministério da Saúde publicou a PORTARIA Nº 2.117, DE 11 DE JULHO DE 2018 (BRASIL, 2018), que instituiu os critérios de inscrição de receptores em lista de espera de transplante hepático, conforme Anexo A.

Até abril de 2019, 25 pacientes foram submetidos a transplante hepático por febre amarela, em três estados brasileiros (14 em São Paulo, sete em Minas Gerais e quatro no Rio de Janeiro). Do total, seis ainda estavam vivos após um ano do procedimento. As causas para essa elevada mortalidade podem ser a falta de órgãos para transplante e o desconhecimento acerca do momento ideal para se indicar essa modalidade de tratamento (GROSSI, 2019). A restrição de acesso pelos pacientes à essa modalidade de tratamento também pode ter sido um fator contribuinte.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento do estudo**

Trata-se de estudo observacional de coorte retrospectivo, realizado com pacientes diagnosticados com febre amarela (FA), hospitalizados em hospital de referência na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

### **4.2 Descrição dos Centros Participantes**

O Hospital Eduardo de Menezes, integrante da Federação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) é instituição terciária de referência no estado para o atendimento de doenças infecciosas de média e alta complexidade, integrado 100% ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Essa instituição de saúde foi definida pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG) como principal referência na assistência aos casos de FA em Minas, embora nem todos os casos ocorridos no Estado tenham sido encaminhados para esse hospital.

### **4.3 Participantes da pesquisa e fluxo de atendimento**

Pacientes maiores de 18 anos, hospitalizados no Hospital Eduardo de Menezes, no período de janeiro de 2017 a março de 2018, com quadro clínico-epidemiológico sugestivo de FA e com confirmação laboratorial foram incluídos na pesquisa, por IgM e/ou RT-PCR reagentes. Tanto pacientes provenientes da Unidade de Internação Clínica (Enfermaria) como da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foram aceitos.

Para admissão hospitalar, os critérios adotados seguiram a recomendação estabelecida pela SES-MG, de que todo caso suspeito de FA fosse conduzido inicialmente sob regime de internação, devendo ser conduzidos a UTI pacientes com um ou mais dos seguintes achados:

- Sinais clínicos: icterícia, oligúria, alteração do estado mental, convulsão, sangramento, dificuldade respiratória, hipotensão, sinais de má perfusão;
- Alterações laboratoriais: AST > 2.000, creatinina > 2, RNI > 1,5 (SES-MG, 2017).

Os participantes foram identificados por meio de consulta ao livro de registros de entrada de pacientes, que fica no setor de internação do hospital. Em seguida, todos os nomes foram consultados na plataforma online de gerenciamento de resultados de exames (Gerenciador de Ambiente Laboratorial/GAL) da FUNED, quanto ao resultado de exame

confirmatório para a doença. Foram então incluídos os pacientes com sorologia (IgM), isolamento viral ou RT-PCR positivos para febre amarela.

#### **4.4 Coleta de dados**

A coleta de dados foi realizada por meio de consulta ao prontuário eletrônico dos pacientes, realizada pela própria pesquisadora e por acadêmicos de medicina matriculados em Instituição de Ensino Superior, após treinamento monitoramento pela pesquisadora principal na condução do estudo. Diante da falta de algum documento no registro eletrônico, foi solicitado o prontuário físico para consulta e complementação.

Na coleta, foi utilizado um formulário elaborado pela equipe, com variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes, desde a admissão até o 7º dia de internação, ou antes, em caso de alta ou óbito (Apêndice A).

#### **4.5 Análise estatística**

As variáveis qualitativas foram apresentadas por frequências absolutas e relativas, e as quantitativas pela mediana. Para avaliação de associação entre variáveis qualitativas, serão utilizados os testes Qui-Quadrado e Exato de Fisher. A comparação de variáveis quantitativas será realizada por meio do Teste U de Mann-Whitney.

Para a análise multivariada, foi empregado o método de regressão logística binária, tendo como variável dependente o desfecho para óbito, e como preditores parâmetros laboratoriais com significância estatística na análise univariada ( $p < 0,05$ ). Previamente à análise, os preditores foram normalizados para valores entre zero (menor valor do preditor) e um (maior valor do preditor). Para cada parâmetro laboratorial uma curva ROC foi construída com o objetivo de identificar um ponto de corte que elevava o risco de óbito. A partir do resultado do modelo inicial foi realizada uma redução das variáveis presentes no modelo utilizando o método *backward*. Os dados foram processados com o *software* SPSS versão 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp).

#### **4.6 Considerações éticas**

O estudo seguiu as orientações expressas na Resolução n.º 466/2012, que trata sobre pesquisas com seres humanos e parecer/aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) das instituições de assistência à saúde, onde ocorreu coleta de dados (BRASIL, 2013).

Alguns aspectos éticos merecem destaque nesse estudo como o fato de, por se tratar de um estudo observacional, sem nenhum tipo de intervenção, prescindiu-se da necessidade de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Além disso, apenas os pesquisadores envolvidos tiveram acesso aos dados, mantendo-se o sigilo dos participantes, sem nenhuma menção à identidade dos mesmos, já que eles foram identificados por números.

O estudo teve início imediatamente após o parecer favorável dos Comitês de Ética em Pesquisa da UFMG e da FHEMIG, e da autorização do hospital (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética – CAAE – número 02243318.0.0000.5149), conforme Anexo B.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Evolução clínico-laboratorial

O levantamento de informações sobre 273 pacientes internados com FA no Hospital Eduardo de Menezes, entre 2017 e 2018, foi realizado, sendo que, 237 pacientes apresentaram confirmação laboratorial da infecção por RT-PCR, e em 102 a sorologia (IgM) foi reagente. Para análise dos dados, foram excluídos os pacientes que receberam tratamento experimental com sofosbuvir (n=28) ou plasmaférese (n=5) e os óbitos ocorridos com menos de 24 horas (n=11), totalizando 229 pacientes analisados nas primeiras 24 horas de hospitalização.

De acordo com a TABELA 3, 197 (86%) eram do sexo masculino, e a mediana de idade foi de 46 anos. Um total de 109 pacientes (48,2%) tinham entre 40 e 59 anos.

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus (DM) foram as comorbidades mais frequentemente relatadas, ocorrendo em 12,2% e 6,4% dos casos, respectivamente.

Um paciente apresentou sorologia reagente para hepatite B (HBsAg), e em seis casos (2,4%), o exame para dengue foi positivo.

A mediana do tempo entre o início dos sintomas e a internação foi de quatro dias, e do tempo de internação, seis dias (TABELA 4).

Do total analisado, 46 pacientes (20,1%) apresentaram encefalopatia, 41(17,9%) tinham sangramento, e ascite foi encontrada em apenas três casos (1,3%). Apenas seis pacientes (2,6%) foram diagnosticados com sepse.

Com relação aos desfechos analisados, a mortalidade global durante a internação foi de aproximadamente um quinto do total (n=47; 20,5%), sendo a maioria secundário a hemorragia (n=38; 80,8%). Em 135 pacientes (59,0%), foi necessária internação em UTI. Ventilação mecânica e aminas vasoativas foram utilizadas em 48 casos (21,0%). Do total da amostra, 26 pacientes (11,4%) foram submetidos à hemodiálise, e 64 (27,9%), à transfusão de hemocomponentes, sendo plasma o mais frequentemente administrado (49, 21,4%).

**Tabela 3 – Características demográficas e clínicas de 229 pacientes hospitalizados por febre amarela confirmada, em Minas Gerais, de janeiro de 2017 a março de 2018.**

<b>Características</b>	<b>n (%)</b>	<b>Mediana (IQR)</b>
Homens	197(86,0)	
Idade (anos)		46 (18,0 – 82,0)
Até 21 anos	6 (2,7)	
De 22 a 39 anos	71 (31,4)	
De 40 a 59 anos	109 (48,2)	
60 anos ou mais	40 (17,7)	
Residente área rural	139 (60,7)	
Doença prévia		
Hipertensão Arterial Sistêmica	28 (12,2)	
Diabetes Mellitus	14 (6,4)	
Vacinação	70 (30,5)	
< 30 dias	65 (28)	
> 30 dias	5 (2)	
Exames reagentes para outras febres hemorrágicas		
Dengue IgM*	5 (2)	
NS1*	1 (0,4)	
HBsAg	1 (0,4)	

Fonte: A autora

\* Método: ELISA

**Tabela 4 – Evolução clínica de 229 pacientes hospitalizados por febre amarela confirmada, em Minas Gerais, de janeiro de 2017 a março de 2018.**

<b>Características</b>	<b>n (%)</b>	<b>Mediana (IQR)</b>
Tempo início sintomas/admissão hospitalar (dias)		4,0 (0-40)
Tempo internação (dias)		6 (0-67)
Internação Centro de Terapia Intensiva (CTI)	94 (41,0%)	
Óbitos	47 (20,5%)	
Choque hemorrágico	38 (80,8%)	
Ventilação Mecânica	48 (21,0%)	
Aminas	48 (21,0%)	
Diálise	26 (11,4%)	
Transfusão	64 (27,9%)	
Plaquetas	25 (10,9%)	
Plasma	49 (21,4%)	
Crioprecipitado	19 (8,3%)	
Hemácias	4 (1,7%)	
Ascite	3 (1,3%)	
Encefalopatia	46 (20,1%)	
Sangramento	41 (17,9%)	
Sepse	6 (2,6%)	

Fonte: A autora

A Tabela 5 mostra uma caracterização global dos parâmetros laboratoriais nas primeiras 24 horas.

O valor de hemoglobina estava dentro dos limites de normalidade, contudo verificou-se a presença de leucopenia leve ( $3.200/\text{mm}^3$ ), às custas de linfopenia discreta ( $1.040/\text{mm}^3$ ). Da mesma forma, a contagem de plaquetas também estava reduzida ( $89.000 \times 10^3/\text{mm}^3$ ). Na avaliação da coagulação, a Razão Normalizada Internacional estava normal (RNI = 1,1; VR 1,0-1,3), com fibrinogênio normal.

Percebe-se uma elevação significativa de transaminases, com valores semelhantes entre ALT e AST (1.167 *versus* 1.138 UI/L, respectivamente; VR < 41; < 40 UI/L). Por outro lado, a bilirrubina total estava levemente aumentada (1,2 mg/dL; VR 0,20 a 1,10 mg/dL).

Os pacientes apresentaram um aumento de aproximadamente cinco vezes no valor da lipase (307,8 UI/mL; VR < 60 U/L), em relação ao limite superior da normalidade, com amilase normal (100 UI/mL).

A maioria dos pacientes apresentava função renal preservada, com creatinina < 0,9 mg/dL (VR 0,7 a 1,3 mg/dL), e ureia < 29,9 mg/dL (VR 10 - 50 mg/dL). Contudo, numa minoria dos casos ocorreu disfunção renal, com necessidade de diálise (n=26; 11,4%).

**Tabela 5 – Evolução laboratorial de 229 pacientes hospitalizados por febre amarela confirmada, em Minas Gerais, de janeiro de 2017 a março de 2018.**

Variável	Total (n=229)	Sobreviventes (n=182)	Óbitos (n=47)	p valor
	Mediana (P25;P75)	Mediana (P25;P75)	Mediana (P25;P75)	
ALT (UI/L)	1.167 (397; 2.717,0)	723 (317,5; 1.651,5)	4.708 (2.646; 6.262)	< 0,001
Amilase (UI/mL)	100,0 (74,5; 135,0)	92 (70; 126)	189,5 (128,8; 248,5)	< 0,001
AST (UI/L)	1.138,0 (365,5; 4.214,3)	678 (271; 1.958,5)	11.290 (6.674; 15.360)	< 0,001
Bicarbonato (mmol/L)	23,0 (20,0; 25,0)	24 (22; 26)	16 (11; 20)	< 0,001
Bilirrubina direta	0,8 (0,4; 3,7)	0,5 (0,3; 1,4)	6 (3,6; 7,5)	< 0,001
Bilirrubina indireta	0,4 (0,2; 0,6)	0,3 (0,1; 0,5)	0,7 (0,5; 0,9)	< 0,001
Bilirrubina total (mg/dL)	1,2 (0,6; 4,2)	0,8 (0,5; 1,9)	6,5 (4,3; 8,1)	< 0,001
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,7; 1,4)	0,8 (0,7; 1)	4 (1,8; 5,4)	< 0,001
Desidrogenase láctica (U/L)	3.033,5 (1.640; 12.912,0)	2.073,5 (997,8; 5.509,8)	35.018,5 (21.850,5; 45.000)	< 0,001
Fibrinogênio (mg/dL)	150 (109; 205,5)	188 (137,3; 220)	114 (82,5; 152)	< 0,001
Hemoglobina (g/dL)	14,5 (13,4; 15,7)	14,6 (13,4; 15,8)	14,0 (13,1; 15,2)	0,112
Idade	46,0 (36,0; 56,0)	45,0 (36,0; 54,0)	52,0 (39,0; 58,0)	0,053
Lactato (mg/dL)	1,2 (0,9; 2,0)	1,1 (0,9; 1,4)	3,2 (2; 6,4)	< 0,001
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	3.200 (2.300,0; 4.900,0)	2.900 (2.200; 4.400)	5.500 (3.300; 9.000)	< 0,001
Linfócitos (/mm <sup>3</sup> )	1.040,0 (660,0; 1.591,0)	1103 (696; 1653,8)	735 (552; 1135,5)	0,015
Lipase (UI/mL)	307,5 (160,3; 488,8)	254,5 (146,3; 408,5)	731,5 (425,8; 1.253)	< 0,001
Neutrófilos (/mm <sup>3</sup> )	1.680 (1.126,5; 2.669,5)	1.482 (975; 2.005)	4.018 (2.397; 6.484,5)	< 0,001
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	89.000 (61.000; 126.250)	93.000 (66.000; 131.000)	74.000 (48.000; 92.000)	< 0,001
Potássio (mEq/L)	3,9 (3,6; 4,3)	3,9 (3,6; 4,2)	4,7 (3,9; 5,3)	< 0,001
Proteína C Reativa (mg/dL)	9,5 (5,0; 19,0)	7 (4; 15,5)	19 (11; 31)	< 0,001
PTTa	30,6 (24,5; 41,2)	1 (1; 1,2)	2,4 (1,5; 3,8)	< 0,001
RNI	1,1 (1,0; 1,5)	1 (1; 1,2)	2,4 (1,5; 3,8)	< 0,001
Sódio (mEq/L)	141,0 (138,0; 143,0)	141 (138; 143)	141 (138; 144)	0,899
Ureia (mg/dL)	29,9 (21,7; 52,0)	26,2 (20,2; 37,1)	83,3 (44,2; 119,3)	< 0,001

Fonte: A autora

## 5.2 Avaliação de fatores de risco para óbito

No que diz respeito à associação com óbito, houve diferença significativa para todas as variáveis laboratoriais apresentadas, excetuando-se hemoglobina e sódio.

Com o objetivo de construir um modelo estatístico para estimar a probabilidade de um paciente evoluir ao óbito uma regressão logística foi realizada. A análise univariada mostrou um número elevado de variáveis com associação significativa com o óbito e por esse motivo foi definido que os modelos seriam construídos utilizando as variáveis sexo, idade e os parâmetros laboratoriais com resultado para o maior número de pacientes, que melhor se

correlacionassem às disfunções orgânicas esperadas na FA. Dessa forma, optou-se por construir modelos com alguns parâmetros laboratoriais avaliados de 36 a 48 horas após a internação (plaquetas, leucócitos, creatinina, bilirrubina direta e AST) e outros parâmetros avaliados nas primeiras 24 horas de internação (LDH, lactado e RNI).

**Tabela 6 – Avaliação da associação entre óbito e os parâmetros laboratoriais nas primeiras 24 horas.**

Variáveis	Óbito		p
	Não	Sim	
<b>Hemoglobina</b>			
Nº de casos	137	34	0,988***
Mínimo - Máximo	3,1 - 21,5	11,7 - 18,4	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	14,4 (13,3; 15,7)	14,6 (13,3; 15,8)	
Média ± Desvio-padrão	14,5 ± 2,1	14,5 ± 1,7	
<b>Plaquetas</b>			
Nº de casos	137	34	<b>0,005***</b>
Mínimo - Máximo	23000 - 273000	19000 - 165000	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	92000 (64000; 126500)	70000 (44750; 93000)	
Média ± Desvio-padrão	98131,6 ± 45761,1	74323,5 ± 36183,6	
<b>Leucócitos</b>			
Nº de casos	137	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	800 - 25000	2000 - 17000	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	2900 (2100; 4250)	4350 (3250; 7725)	
Média ± Desvio-padrão	3627,2 ± 2885,7	5864,7 ± 3847,2	
<b>Neutrófilos</b>			
Nº de casos	137	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	112 - 8100	1323 - 13940	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	1458 (924; 2161)	3318 (2292; 6180,5)	
Média ± Desvio-padrão	1792 ± 1277,1	4037,5 ± 2543,8	
<b>Linfócitos</b>			
Nº de casos	137	34	<b>0,006***</b>
Mínimo - Máximo	175 - 4928	352 - 5735	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	999 (648,5; 1507)	713 (535,5; 1089,8)	
Média ± Desvio-padrão	1196,7 ± 786,8	1071,8 ± 1201,2	
<b>RNI</b>			
Nº de casos	137	33	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	0,9 - 2,2	1,0 - 9,3	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	1 (1; 1,2)	1,9 (1,5; 3,4)	
Média ± Desvio-padrão	1,2 ± 0,3	2,6 ± 1,7	
<b>PTT</b>			
Nº de casos	133	32	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	13,5 - 89,1	22,6 - 120	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	28 (24; 36,4)	46,7 (38,9; 69,3)	
Média ± D.p.	31,3 ± 12,4	55,5 ± 25,2	

Variáveis	Óbito		p
	Não	Sim	
<b>Albumina</b>			
Nº de casos	133	33	<b>0,001***</b>
Mínimo - Máximo	1,9 - 4,8	2 - 4,4	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	3,4 (3,1; 3,8)	3 (2,5; 3,4)	
Média ± D.p.	3,4 ± 0,5	3 ± 0,6	
<b>AST</b>			
Nº de casos	137	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	43 - 17850	345 - 27160	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	728 (294; 2198)	11985 (6911,8; 14857,8)	
Média ± D.p.	1977,2 ± 3169,6	11519,5 ± 6697,4	
<b>ALT</b>			
Nº de casos	137	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	46 - 7337	546 - 13544	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	827 (348; 1785,5)	4933,5 (3375; 7250)	
Média ± D.p.	1333,5 ± 1437	5389,6 ± 2986	
<b>Bilirrubina total</b>			
Nº de casos	135	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	0,2 - 21,3	1,1 - 19,1	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	0,9 (0,5; 2,4)	6,2 (3,8; 8)	
Média ± D.p.	2 ± 2,8	6,5 ± 3,8	
<b>Bilirrubina direta</b>			
Nº de casos	135	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	0,1 - 20,7	1,1 - 17,5	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	0,6 (0,4; 1,6)	5,5 (3; 7,4)	
Média ± D.p.	1,6 ± 2,6	5,7 ± 3,5	
<b>Bilirrubina indireta</b>			
Nº de casos	134	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	0 - 3	0 - 2	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	0,3 (0,1; 0,5)	0,7 (0,5; 1,1)	
Média ± D.p.	0,4 ± 0,4	0,8 ± 0,5	
<b>Glicose</b>			
Nº de casos	87	16	<b>0,976***</b>
Mínimo - Máximo	68 - 317	42 - 169	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	100 (87; 125)	113,5 (88,8; 124,5)	
Média ± D.p.	113,1 ± 45,4	109,9 ± 31	
<b>Lactato</b>			
Nº de casos	133	32	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	0,5 - 13	0,9 - 13,8	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	1,1 (0,9; 1,4)	3 (1,9; 5,5)	
Média ± D.p.	1,3 ± 1,1	4,1 ± 3,4	

Variáveis	Óbito		p
	Não	Sim	
<b>Ureia</b>			
Nº de casos	137	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	6,3 - 247,5	10,9 - 175,6	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	26,3 (20,3; 37,6)	79,8 (42,1; 105)	
Média ± D.p.	35,3 ± 32,8	82 ± 46,6	
<b>Creatinina</b>			
Nº de casos	137	34	<b>0,001***</b>
Mínimo - Máximo	0,2 - 18,8	0,2 - 9,5	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	0,8 (0,7; 1)	3,1 (1,1; 5,1)	
Média ± D.p.	1,2 ± 1,9	3,5 ± 2,6	
<b>Sódio</b>			
Nº de casos	136	34	0,963***
Mínimo - Máximo	130 - 153	127 - 148	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	141 (138; 143)	141 (138; 144)	
Média ± D.p.	140,6 ± 4,2	140,5 ± 3,9	
<b>Potássio</b>			
Nº de casos	133	34	<b>0,026***</b>
Mínimo - Máximo	2,4 - 5,5	2,9 - 6,2	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	3,8 (3,6; 4,2)	4,7 (3,9; 5,3)	
Média ± D.p.	3,9 ± 0,5	4,6 ± 0,9	
<b>PCR</b>			
Nº de casos	134	34	<b>0,002***</b>
Mínimo - Máximo	0 - 83	4 - 51	
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	7 (4; 16)	17,5 (10,8; 30,3)	
Média ± D.p.	13,4 ± 16,7	20,6 ± 13,2	

Fonte: A autora

Nota: as probabilidades de significância referem-se ao teste Mann-Whitney (\*\*\*)

**Tabela 7 – Avaliação da associação entre óbito e os parâmetros laboratoriais após 36-48 horas.**

Variáveis	Óbito		p
	Não	Sim	
<b>Hemoglobina</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	5,3 - 19	4,2 - 16,6	
Mediana (P25; P75)	14,2 (13,1; 15,2)	11,9 (9,3; 13,9)	
Média ± Desvio-padrão	14,1 ± 2	11,4 ± 3	
<b>Plaquetas</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	8600 - 398000	18000 - 119000	
Mediana (P25; P75)	88000 (62000; 129000)	46000 (33000; 73500)	
Média ± Desvio-padrão	102911,4 ± 60683,1	54055,9 ± 25864,7	
<b>Leucócitos</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	1100 - 23600	1000 - 19100	
Mediana (P25; P75)	3450 (2525; 5200)	5500 (4050; 9975)	
Média ± Desvio-padrão	4268,7 ± 2995,1	6935,3 ± 4314,2	
<b>Neutrófilos</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	108 - 13452	310 - 13943	
Mediana (P25; P75)	1533 (1003,5; 2315)	3690 (2453,5; 6236)	
Média ± Desvio-padrão	1906,3 ± 1630,6	4716,5 ± 3302,1	
<b>Linfócitos</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	32 - 6608	300 - 6171	
Mediana (P25; P75)	1431 (991,5; 2037)	928 (729; 1671,5)	
Média ± Desvio-padrão	1746,6 ± 1192,1	1353,9 ± 1140,8	
<b>AST</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	28 - 13746	140 - 19450	
Mediana (P25; P75)	503,5 (193,5; 1626,5)	8681,5 (5457,8; 14356,3)	
Média ± Desvio-padrão	1550,3 ± 2632,1	9537,2 ± 5382	
<b>ALT</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	52 - 6777	182 - 8272	
Mediana (P25; P75)	642 (329,5; 1381)	3205,5 (1894,3; 5239,8)	
Média ± Desvio-padrão	1142,3 ± 1278	3598,1 ± 2290,3	

Fonte: A autora

Nota: as probabilidades de significância referem-se ao teste Mann-Whitney (\*\*\*)

**Tabela 8 – Avaliação da associação entre óbito e os parâmetros laboratoriais após 48 horas.**

Variáveis	Óbito		p
	Não	Sim	
<b>Bilirrubina total</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	0,2 - 18,5	2,2 - 26,3	
Mediana (P25; P75)	0,9 (0,5; 3,1)	7,6 (5,6; 10,5)	
Média ± D.p.	2,2 ± 2,7	8,5 ± 4,6	
<b>Bilirrubina direta</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	0 - 17,3	1,4 - 24,1	
Mediana (P25; P75)	0,6 (0,4; 2,3)	5,8 (4,2; 8,5)	
Média ± D.p.	1,7 ± 2,4	6,8 ± 4,2	
<b>Bilirrubina indireta</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	0 - 2,6	0 - 4,5	
Mediana (P25; P75)	0,3 (0,2; 0,6)	1,1 (0,6; 2)	
Média ± D.p.	0,4 ± 0,4	1,3 ± 0,9	
<b>Ureia</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mínimo - Máximo	3,8 - 141,1	16,4 - 204,7	
Mediana (P25; P75)	24,2 (19,1; 32,9)	61,7 (36,9; 97,5)	
Média ± D.p.	28,6 ± 18,4	69,1 ± 39,8	
<b>Creatinina</b>			
Nº de casos	140	34	<b>0,001***</b>
Mínimo - Máximo	0,2 - 9,1	0,5 - 9,9	
Mediana (P25; P75)	0,8 (0,7; 1)	4,2 (1,5; 5,9)	
Média ± D.p.	1 ± 1	4,1 ± 2,6	

Fonte: A autora

Nota: as probabilidades de significância referem-se ao teste Mann-Whitney (\*\*\*)

Inicialmente, foi realizado um estudo individual para cada um dos parâmetros laboratoriais com o objetivo de identificar um ponto de corte que aumentasse o risco de óbito. Esse estudo foi realizado utilizando a curva ROC e os resultados podem ser avaliados na Tabela 9.

A partir do resultado do modelo inicial, foi realizada uma redução das variáveis presentes no modelo utilizando o método *Backward*. Como pode ser observado na Tabela 10, os parâmetros AST, creatinina e bilirrubina direta avaliados de 36 a 48 horas após a internação, e lactato avaliado nas primeiras 24 horas, foram as variáveis que permaneceram no modelo final. Os resultados mostraram que AST > 2.980 UI/L, lactato > 1,55 mg/dL, bilirrubina direta >= 2,9 mg/dL e creatinina >= a 1,5 mg/dL proporcionam um aumento na probabilidade de um

paciente evoluir ao óbito. Da mesma maneira, quanto maior a idade do paciente, maior a probabilidade de morte.

**Tabela 9 - Definição do ponto de corte para os parâmetros laboratoriais selecionadas para o modelo preditivo de óbito**

<b>Parâmetro</b>	<b>Ponto de corte</b>	<b>Área sob a curva</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>Especificidade</b>
36 a 48 horas				
Plaquetas	$\leq 65.500$	0,785	67,6	70,0
Leucócitos	$\geq 4.300$	0,717	70,6	66,4
AST	$\geq 2.980$	0,912	91,2	87,1
Bilirrubina direta	$\geq 2,9$	0,913	91,2	81,4
Creatinina	$\geq 1,50$	0,870	76,5	91,4
24 horas				
LDH	$\geq 10.055$	0,900	82,4	85,0
Lactato	$\geq 1,55$	0,872	82,4	76,4
RNI	$\geq 1,30$	0,929	91,2	77,9

Fonte: A autora

**Tabela 10 – Fatores associados ao óbito – Modelo de regressão logística.**

Variáveis	Modelo inicial			Modelo final		
	$\beta$	OR (IC95%)	p	$\beta$	OR (IC95%)	p
Sexo						
Masculino	0,64	1,9 (0,1; 39,7)	0,681			
Idade	0,10	1,1 (1,0; 1,2)	0,010	0,09	1,1 (1,0; 1,2)	0,006
36-48 horas						
Plaquetas	-0,09	0,9 (0,2; 5,2)	0,917			
Leucócitos	0,74	2,1 (0,4; 11,6)	0,399			
AST	2,31	10,1 (1,2; 83,3)	0,032	2,86	17,5 (3,1; 98,7)	0,001
Bilirrubina						
direta	1,27	3,6 (0,6; 23,2)	0,182	1,69	5,4 (1,0; 28,6)	0,046
Creatinina	1,07	2,9 (0,5; 17,9)	0,251	1,60	5,0 (1,0; 23,9)	0,046
24 horas						
LDH	1,20	3,3 (0,5; 23,2)	0,226			
Lactato	1,88	6,6 (1,2; 35,1)	0,028	1,71	5,5 (1,3; 24,2)	0,024
RNI	0,74	2,1 (0,3; 14,8)	0,455			

Fonte: A autora

Nota: Teste de Hosmer e Lemeshow  $\rightarrow$  Modelo final (0,985)

Pseudo R2  $\rightarrow$  Modelo final (75,9%)

Medidas de acuidade  $\rightarrow$  Modelo final (S = 79,4%; E = 97,1%; VPP = 87,1%; VPN = 95,0%)

Avaliando a performance do modelo obtidos em relação ao ajuste, podemos observar que todos os parâmetros mostraram resultados positivos. Como pode ser observado, o teste de Hosmer e Lemeshow não foi significativo, mostrando que os percentuais de óbitos estimados pelo modelo não diferem dos percentuais de óbito observados. O valor do pseudo R2 foi superior a 76%, ou seja, o modelo obtido explica pelo menos 76% da variabilidade observada na amostra estuda. Além disso, as medidas de acuidade também foram elevadas (Tabela 10).

### 5.3 Construção de um modelo matemático de predição de óbito

A partir do modelo obtido, é possível estimar a probabilidade de um paciente evoluir ao óbito a partir das suas características, utilizando a fórmula a seguir:

$$\frac{e^{-9,92+2,86 \times TGO(36-48h)+1,69 \times Bilirrubina\ direta(36-48h)+1,60 \times Creatinina(36-48\ h)+1,71 \times Lactato(24h)}}{1 + e^{-9,92+2,86 \times TGO(36-48h)+1,69 \times Bilirrubina\ direta(36-48h)+1,60 \times Creatinina(36-48\ h)+1,71 \times Lactato(24h)}} \times 100$$

Sendo que, as variáveis presentes no modelo foram dicotomizadas da seguinte forma:

**Creatinina (36-48h)  $\rightarrow$**  0, se < 1,5mg/dL

1, se  $\geq 1,5$ mg/dL

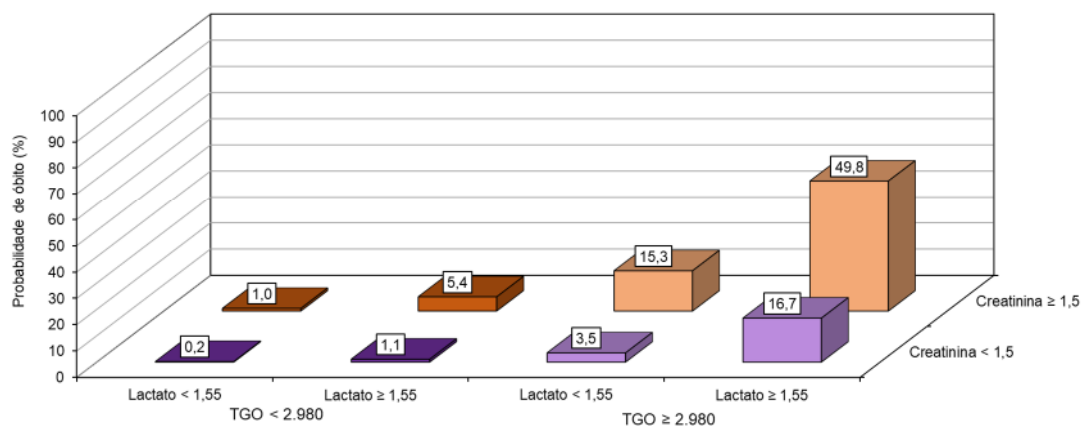
**AST (36-48h) →** 0, se  $< 2.980$  UI/dL  
1, se  $\geq 2.980$  UI/dL

**Bilirrubina direta (36-48h) →** 0, se  $< 2,9$  mg/dL  
1, se  $\geq 2,9$  mg/dL

**Lactato (24h) →** 0, se  $< 1,55$  mg/dL  
1, se  $\geq 1,55$  mg/dL

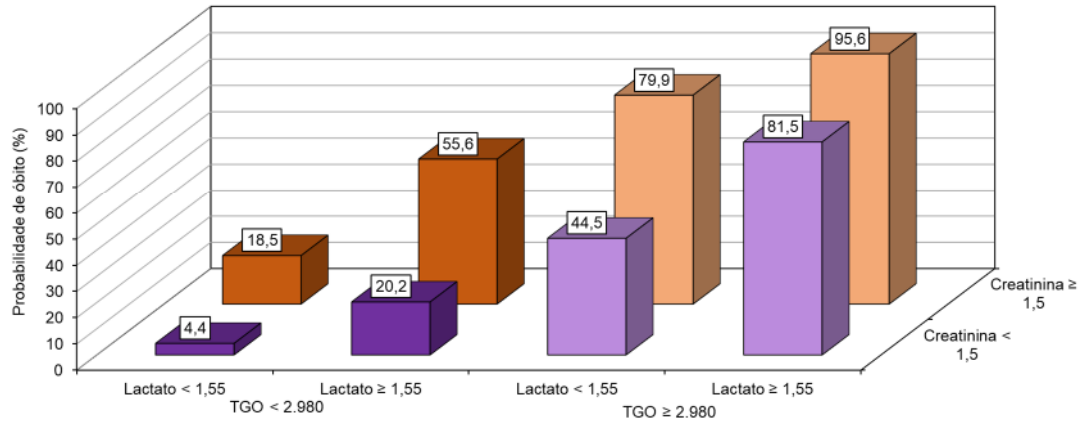
Os resultados mostraram que um paciente de 40 anos com os seguintes parâmetros laboratoriais: AST  $< 2.980$  UI/L, lactato  $< 1,55$  mg/dL, creatinina  $< 1,5$  mg/dL e bilirrubina direta  $< 2,9$  mg/dL têm menos de 0,5% de chance de evoluir a óbito. Por outro lado, um paciente com 55 anos e com AST  $\geq 2.980$  UI/L, lactato  $\geq 1,55$  mg/dL, creatinina  $\geq 1,5$  mg/dL e bilirrubina direta  $\geq 2,9$  mg/dL tem 84,3% de chance de evoluir a óbito. Os Gráficos 1 e 2 mostram esses resultados.

**Gráfico 1 – Probabilidade de óbito de acordo com os resultados de lactato (24 horas) e AST e creatinina (36-48 horas), para pacientes com 40 anos com bilirrubina direta  $< 2,9$  mg/dL**



Fonte: A autora

**Gráfico 2 – Probabilidade de óbito de acordo com os resultados de lactato (24 horas) e AST e creatinina (36-48 horas), para pacientes com 55 anos com bilirrubina direta  $\geq 2,9\text{mg/dL}$**



Fonte: A autora

## 6 DISCUSSÃO

Essa casuística, composta por 229 pacientes com diagnóstico confirmado de FA, é majoritariamente composta por homens, trabalhadores e/ou residentes nas áreas rurais, em idade economicamente ativa, cuja morbimortalidade tem impactos socioeconômicos para as microrregiões afetadas. O vínculo epidemiológico com as regiões de mata associa-se com a circulação do vírus no Brasil através de ciclos silvestres.

A mediana de idade de 46 anos foi semelhante àquela encontrada na população de outros estudos, nos Estados de São Paulo e Rio de Janeiro, do mesmo surto de 2017-2018 (CASADIO *et al*, 2019; HO *et al*, 2019; KALLAS *et al*, 2019; RIBEIRO *et al*, 2019; ESCOSTEGUY *et al*, 2019).

O predomínio da doença em homens jovens pode explicar a baixa prevalência de comorbidades encontrada neste estudo. Também, por se tratar de um contexto de surto, com atendimento dos pacientes em caráter emergencial, o registro em prontuário das comorbidades pode ter sido omitido. Apesar de ter sido frequente o relato de “etilismo” nos registros, essa informação não era quantificada através de instrumentos padronizados (questionário CAGE, por exemplo). Dessa forma, optou-se por omitir tal variável da análise.

Outro ponto importante é a discrepância entre os achados de encefalopatia e de sangramento, presentes em aproximadamente um quinto dos pacientes, comparados ao pequeno percentual de casos com ascite. A classificação de encefalopatia foi realizada de forma retrospectiva pelos pesquisadores de acordo com o critério de West Haven, uma vez que essa informação estava frequentemente ausente na evolução médica. Para presença de ascite, foi considerada, além do registro médico, a sua identificação através de exame de ultrassonografia abdominal, que, contudo, raramente era realizado nas primeiras 24 horas. Por sua vez, a identificação de sepse seguiu o critério utilizado pelo médico assistente, e foi mais frequente em indivíduos procedentes de outras instituições e já submetidos a procedimentos invasivos.

Considerando-se o status vacinal dos pacientes, apenas 70 (30,5%) tinham histórico de vacinação prévia para FA. Ressalta-se que 65 (28%) se vacinaram em período inferior a 30 dias do início dos sintomas. Dessa forma, muitos pacientes provavelmente se imunizaram na fase de incubação da doença ou foram infectados dentro da janela de soroconversão após vacinação. De acordo com a Sociedade Brasileira de Imunologia, o intervalo mínimo para a produção de anticorpos neutralizantes após a imunização é de dez dias (SBIM, 2017).

Os exames para avaliação de hepatite por outras causas infecciosas, como dengue e vírus A, B e C foram positivos em apenas 7 (2,8%) dos casos. No entanto, de acordo com a Tabela

3, a quantidade de exames solicitada foi muito baixa, possivelmente por falhas na solicitação pelo médico assistente, ou numa tentativa de otimização de recursos. Naquele cenário epidemiológico de elevada incidência de casos, e, portanto, de elevada probabilidade pré-teste de FA, o Laboratório Central do Estado (FUNED) passou a realizar testagem apenas para essa doença. Outra importante observação é a possibilidade de reação cruzada entre dengue e FA, ambas doenças causadas por flavivírus, o que pode justificar a presença de IgM e NS1 reagentes nesses doentes (MONATH, 2001). Embora existam outras causas não infecciosas para a IHH, estas não foram pesquisadas nos doentes, por causa do contingenciamento de recursos.

Uma outra informação omitida foi o valor de APACHE II dos pacientes. Devido à identificação de inconsistências nos valores obtidos, provavelmente por falhas no momento do cálculo, os pesquisadores optaram por não utilizar esse parâmetro. No entanto, um estudo realizado com pacientes hospitalizados no CTI da mesma casuística encontrou mediana de 14,5 (ÁVILA *et al.*, 2020).

A taxa global de óbito foi de 20,5%, e choque refratário foi a principal causa de morte (80,8%). Alguns pacientes foram submetidos a necropsias, realizadas em outra instituição, não sendo possível acesso aos laudos. A mortalidade foi inferior àquela observada nos estudos de São Paulo e Rio de Janeiro. Essa diferença pode ser explicada, porque em Minas Gerais houve uma recomendação por parte da Secretaria de Saúde de que todos os casos suspeitos da doença, incluindo as formas leves, fossem conduzidos sob regime de internação. Nos demais estados, apenas casos moderados e graves, mais frequentes em pessoas mais velhas, eram hospitalizados.

Ademais, o surto de FA nos outros estados ocorreu um ano após o de Minas Gerais. Dessa forma, houve um tempo maior para que a população desses estados pudesse ser vacinada. No entanto, a vacinação era contraindicada em pessoas com mais de 60 anos, o que contribuiu para o adoecimento de muitos idosos, incluindo aqueles sem nenhuma comorbidade.

Por fim, em 2018, os casos da doença distribuíram-se geograficamente mais próximos à região metropolitana de Belo Horizonte, que dispõe de maiores recursos para o tratamento de doentes graves. Por outro lado, também houve uma curva de aprendizado das equipes médicas de um ano para o outro. Assim, infere-se que provavelmente tenha havido uma diferença na evolução clínica da coorte de 2017, em relação a 2018. Contudo, a confirmação dessa hipótese só seria possível através da estratificação dos casos de acordo com o ano de adoecimento.

Com relação às alterações hematológicas observadas, a mediana de hemoglobina foi 14,5 g/dL, considerada normal para a população avaliada, porém 17,9% dos pacientes

apresentaram algum tipo de sangramento nas primeiras 24 horas. Tal evento sugere que as manifestações hemorrágicas graves provavelmente ocorrem tardiamente no curso da doença.

Um outro achado na casuística foi a presença de leucopenia leve, que provavelmente se deve à redução de linfócitos ocorrida em infecções virais agudas, como consequência da ação do interferon sobre a medula óssea (MONATH; BARRETT, 2003).

Contudo, observou-se aumento de leucócitos entre os pacientes que morreram. Esse achado também foi descrito em outra coorte brasileira de FA no período de 2018 (KALLAS *et al.*, 2019). Tal evento provavelmente deve-se a uma neutrofilia que, por sua vez, reflete um aumento da atividade inflamatória por cascata de citocina. Alguns estudos sugerem uma participação indireta do vírus como *trigger* de uma resposta inflamatória disfuncional, semelhante à ocorrida na sepse. Assim, nos casos fatais de FA, são observadas elevações de interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF) alfa e de outros marcadores inflamatórios (MACIEL *et al.*, 2018). Assim, a resposta inflamatória disfuncional provavelmente contribuiu para a instabilidade hemodinâmica encontrada nesses pacientes. Considerando-se que a hemoglobina inicial dos doentes era normal, acredita-se que a ocorrência de um choque de padrão distributivo, além do hemorrágico, tenha importante participação no desfecho.

Observou-se também a presença de plaquetopenia, porém com contagem de plaquetas superior àquela encontrada em outras febres hemorrágicas virais, como na dengue, sugerindo não haver uma importante participação do consumo de plaquetas no quadro. Aliado a isso, estudos sugerem a existência de um prejuízo na produção de megacariócitos na medula óssea como outro fator relacionado ao quadro (MONATH; BARRETT, 2003).

O fator V é sintetizado no fígado e possui meia-vida curta, o que faz com que ele esteja reduzido na falência hepática aguda (STRAUSS, 2011). Nessa casuística, o mesmo foi dosado em apenas 31 pacientes, uma vez que esse exame não estava disponível no laboratório do hospital e era realizado em serviço externo. Em um trabalho sobre a coorte de São Paulo, fator V < 56,5% associou-se a maior chance de óbito, sinalizando sua importância na patogênese da doença (CASADIO *et al.*, 2019). Assim, a ausência dessa variável interfere na avaliação da insuficiência hepática hiperaguda por febre amarela (IHHFA) e indicação de transplante hepático, de acordo com o critério de Clichy modificado.

A elevação significativa de transaminases (>1.000 UI/L) foi superior à encontrada em estudos semelhantes (KALLAS *et al.*, 2019; TUBOI *et al.*, 2007). Contudo, o aumento de bilirrubina total (1,2 mg/dL) foi consideravelmente menor, tanto em proporção à elevação de transaminases, como em comparação aos valores de bilirrubina em outros estudos semelhantes.

Esse evento corrobora a descrição da existência de células hepáticas mais vulneráveis à ação necroapoptótica do vírus, como os hepatócitos (MACIEL *et al.*, 2018).

O valor sérico de lipase elevou-se mais de seis vezes em relação ao limite superior da normalidade (307 UI/mL), achado que pode ser um espectro das manifestações hemorrágicas e disfunções circulatórias presentes nos casos graves. Entretanto, não houve comprovação do diagnóstico de pancreatite por imagem, devido à indisponibilidade de tomógrafo no serviço. Em um trabalho sobre a casuística de São Paulo, lipase superior a 147,5 UI/mL associou-se a maior chance de óbito, sugerindo uma subnotificação da ocorrência de pancreatite na FA (CASADIO *et al.*, 2019). Ressalta-se que a presença de pancreatite aguda também foi descrita em outros estudos brasileiros do surto de 2017-2018 (HO *et al.*, 2019; KALLAS *et al.*, 2019).

Dentre os marcadores bioquímicos de função renal, destaca-se a normalidade dos níveis séricos de ureia e creatinina (29,9 e 0,9 mg/dL, respectivamente). Por tratar-se de uma análise das primeiras 24 horas da admissão, é possível que a disfunção renal seja um evento tardio na evolução da doença. Contudo, entre os pacientes que foram a óbito, essas variáveis estavam bastante aumentadas (83,3 e 4,0 mg/dL, respectivamente). Conclui-se que a disfunção renal é um achado nos casos graves, provavelmente associado à baixa perfusão tecidual, como também à injúria direta ao órgão, causada pelo vírus (MONATH; BARRETT, 2003).

Apesar de extremamente inespecífica, a LDH aumenta em condições em que há grande destruição de células, como anemias hemolíticas, infarto, doenças respiratórias com hipoxemia intensa, obstrução intestinal, pancreatite e hepatites por outras causas. Nas hepatites A, B ou C, espera-se um aumento superior de AST em relação a LDH (FLEURY, 2022). Contudo, assim como na mononucleose com comprometimento hepático, o aumento de LDH foi superior ao de AST nessa casuística, podendo estar associado ao envolvimento sistêmico, com falência orgânica múltipla, que ocorre nos casos graves.

Classicamente, são descritos como marcadores de gravidade na FA: rápida progressão do período de intoxicação e aumento acelerado de bilirrubina, diátese hemorrágica grave e aparecimento de coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal causada por necrose tubular aguda, aparecimento precoce de hipotensão, choque, coma e convulsões (OPS, 1987).

No entanto, no presente estudo, todos os parâmetros associaram-se a maior chance de óbito na análise univariada, com exceção de hemoglobina, glicose e sódio. No entanto, a análise multivariada revelou que lactato, avaliado nas primeiras 24 horas da internação, além de AST, creatinina e bilirrubina direta, dosados após 36 a 48 horas, estão mais associados a risco de óbito.

Os níveis de AST refletem a gravidade da hepatite, associada à insuficiência hepática aguda classicamente encontrada nesses doentes, com acometimento de outros órgãos como baço, coração, rins, intestinos e pâncreas, cuja injúria também contribui para a elevação desse marcador (CASADIO *et. al.*, 2019).

Embora a elevação de transaminases seja classicamente um marcador laboratorial de gravidade da doença, os níveis absolutos de bilirrubina, ainda que elevados, até o momento, não possuíam valor prognóstico na FA, mas sim a sua rápida elevação (OPS, 1987). Contudo, dois trabalhos mais recentes também sugerem que icterícia e aumento de bilirrubina direta estejam associados a maior risco de óbito (TUBOI *et al.*, 2007; KALLAS *et al.*, 2019). Destaca-se que os estudos mais antigos se baseavam em séries de casos ocorridos em locais sem acesso à propedêutica laboratorial. Por outro lado, o presente trabalho descreve uma das maiores casuísticas mundiais, com muitos resultados laboratoriais seriados, o que pode explicar as diferentes conclusões encontradas.

Da mesma forma, o aumento de lactato é esperado na presença de instabilidade hemodinâmica, além de a própria falência hepática também contribuir para essa elevação.

Com base nos parâmetros lactato, AST, creatinina e bilirrubina direta é possível estimar a probabilidade de óbito de um paciente.

Dessa forma, estabelecendo o valor de bilirrubina direta em 2,9 mg/dL como ponto de corte, e a idade em 40 ou 55 anos, é possível calcular a probabilidade de óbito a partir de valores de lactato obtido nas primeiras 24 horas de internação, e AST e creatinina dosados entre 36-48 horas. Quanto maiores os valores dessas variáveis, maior a chance de morte, indicando a correlação desses marcadores com o grau de disfunção orgânica na FA.

Por se tratar de exames de fácil e rápida execução, essa ferramenta pode ser incorporada aos critérios atuais para indicação de transplante hepático na FA, ou mesmo na alocação de doentes mais graves em leitos de UTI.

Atualmente, não existe um critério mundialmente padronizado para o referenciamento de pacientes com falência hepática fulminante (FHF) ao transplante de fígado, mas os Critérios de *King's College* são amplamente utilizados para esse fim. O escore deriva de uma revisão retrospectiva de 588 pacientes com FHF durante 13 anos, em que os pacientes foram estratificados de acordo com a etiologia da FHF em acetaminofen versus outras causas (O'GRADY *et al.*, 1989). Posteriormente, o escore foi validado em uma coorte de 121 pacientes com FHF por acetaminofen (BAILEY; AMRE; GAUDREAULT, 2003).

Apesar de se tratar de um escore bem validado e que reflete bem o grau de disfunção orgânica múltipla, os Critérios de *King's College* são muito específicos, porém pouco sensíveis da predição de desfechos desfavoráveis. A adição de valores de lactato e fosfato (marcadores de injúria e regeneração hepática, respectivamente) pode ser usada de forma adjuvante ao critério para melhorar sua sensibilidade e valor preditivo negativo (BERNAL *et al.*, 2002; SCHMIDT; KIM 2002).

Considerando-se o pobre desempenho do escore na predição de mortalidade em pacientes criticamente enfermos, que possuem menores chances de sobreviver ao transplante hepático, sua utilização é limitada na FA, o que torna necessária a utilização de novos modelos, como o proposto neste trabalho.

O presente estudo, devido à sua natureza retrospectiva observacional, apresenta algumas limitações, como:

1. Várias informações, como status vacinal, comorbidades, alterações no exame físico, foram omitidas nos registros em prontuário.
2. A avaliação laboratorial em alguns pacientes foi incompleta, particularmente de parâmetros como lipase, amilase, fator V, sorologias para outras febres hemorrágicas e carga viral. Isso provavelmente ocorreu devido a uma ausência inicial de padronização de condutas médicas ou indisponibilidade dos exames.
3. Período de observação longo, quando podem ter ocorrido mudanças no perfil demográfico da população, na dinâmica viral-vetorial, e no aprendizado científico sobre o manejo da FA de um ano para o outro.

Outra limitação foi a ausência de informação sobre a carga viral, principalmente nos pacientes que evoluíram com a forma grave da doença, uma vez que trabalho anterior recente sugere uma correlação entre viremia e gravidade da doença, que não foi avaliada pelo presente estudo (KALLAS *et al.*, 2019).

## 7 CONCLUSÃO

Nesta casuística, foi possível concluir que a febre amarela (FA) é uma doença de elevada mortalidade, em que homens adultos hígidos não vacinados, trabalhadores/residentes em áreas rurais estão sob maior risco de adoecimento.

Com relação à evolução clínica e intervenções realizadas, a taxa de mortalidade foi de 20,5%, sendo choque hemorrágico a principal causa de óbito. 41% dos pacientes necessitaram de internação em CTI. Ventilação mecânica foi instituída em 21% dos casos, e diálise, em 11,4%. 27,9% dos doentes receberam transfusão sanguínea, sendo plasma o hemocomponente mais utilizado (21,4%).

Entre as variáveis laboratoriais estudadas, elevações de idade, bilirrubina direta, AST e lactato associaram-se a maior risco de óbito.

A partir do modelo matemático criado, é possível calcular-se a probabilidade de óbito, considerando-se as variáveis mencionadas acima, nas primeiras 48 horas da admissão do paciente. Além disso, fixando-se os valores dessas variáveis, é possível estratificar os pacientes em grupos, de acordo com a probabilidade do óbito.

Além de auxiliar na compreensão de aspectos ainda não elucidados da fisiopatologia da doença, o conhecimento desses fatores também pode ser útil no processo de decisão clínica durante a assistência a esses doentes.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de não ser detectado ciclo urbano da febre amarela no Brasil desde 1946, o vírus continua a circular no ambiente silvestre e peri-urbano, ocasionando surtos da doença, como os ocorridos em 2017 e 2018 na região sudeste. Soma-se a esse cenário a baixa cobertura vacinal da população brasileira. Muitos viajantes que adentram áreas de matas também são susceptíveis ao adoecimento.

A despeito da existência de muitas publicações na literatura, ainda há uma lacuna de conhecimento sobre os fatores de risco associados a óbito nos casos graves. Além disso, pouco se sabe sobre a ocorrência da hepatite tardia após o quadro agudo.

Não existe tratamento específico para FA, contudo, o transplante hepático surgiu recentemente como uma possibilidade de salvamento dos casos graves. No entanto, ainda faltam critérios para indicação mais precisa dessa terapia, resultando em melhores taxas de sucesso.

Este trabalho descreve o perfil epidemiológico da população acometida por febre amarela nos surtos de 2017-2018 em Minas Gerais. As informações aqui contidas podem ser úteis para identificação da população sob maior risco de adoecimento e, conseqüentemente, na destinação de esforços e recursos públicos na prevenção desse agravo.

Nesta casuística, lactato nas primeiras 24 horas de admissão, além de AST, bilirrubina direta e creatinina após 36 horas correlacionaram-se a maior risco de óbito. Esses achados sinalizam a participação da insuficiência hepática aguda na patogênese dos casos graves, mas uma disfunção inflamatória possivelmente também esteja implicada.

Além disso, esses marcadores também podem ser utilizados para estimativa da probabilidade de óbito, auxiliando na determinação do momento de realização do transplante hepático, bem como na seleção de pacientes para leitos de UTI.

## REFERÊNCIAS

ÁVILA, R. E. *et al.* Clinical profiles and factors associated with mortality in adults with yellow fever admitted to an intensive care unit in Minas Gerais, Brazil. **Int J Infect Dis.** 2020 Apr; 93:90-97.

BAILEY, B.; AMRE, D. K.; GAUDREAULT, P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. **Crit Care Med.** 2003 Jan;31(1):299-305. doi: 10.1097/00003246-200301000-00048. PMID: 12545033.

BERNAL, W. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. **Lancet.** 2002 Feb 16;359(9306):558-63. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07743-7. PMID: 11867109.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.** Publicada no DOU nº 12 – quinta-feira, 13 de junho de 2013 – Seção 1 – Página 59.

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.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Febre Amarela.** In Guia Para Profissionais da Saúde, 1st ed.; Ministry of Health of Brazil: Brasília, Brazil, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Informe Técnico: Campanha Nacional De Multivacinação Para Atualização Da Caderneta De Vacinação Da Criança E Do Adolescente.** Brasília, DF, 2021.

CASADIO, L. V. B. *et al.* **Lipase and factor V (but not viral load) are prognostic factors for the evolution of severe yellow fever cases.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz [online]. 2019, v. 114.

CASADIO, L. V. B. *et al.* Late-Onset Relapsing Hepatitis Associated with Yellow Fever. **N Engl J Med,** 2020; 382:2059-2061. 21 mai. 2020.

CONOVER, W. J. **Practical Nonparametric Statistics.** New York: John Wiley & Sons, 1980, 493 p.

COSTA, L. R. O. *et al.* **Distúrbios ácido-base nas doenças hepáticas.** Rev Soc Bras Clin Med., 2020;18(2):116-9

DENIS, B.; CHIRIO, D.; PONSCARME, D. *et al.* Hepatitis rebound after infection with Yellow Fever Virus. **Emerg Infect Dis.** 2019;25(6):1248-1249.

ESCOSTEGUY, C. C. *et al.* Yellow fever: profile of cases and factors associated with death in a hospital in the State of Rio de Janeiro, 2017–2018. **Rev Saude Publica.** 2019;53:89.

EVERITT. B. S. **The Analysis of Contingency Tables**. London: Chapman and Hall. 1989. 128 p.

FIGUEIREDO, P. O. *et al.* Re-Emergence of Yellow Fever in Brazil during 2016–2019: Challenges, Lessons Learned, and Perspectives. **Viruses** 2020, 12, 1233.

FIGUEIREDO-MELLO, C. *et al.* Efficacy of sofosbuvir as treatment for yellow fever: protocol for a randomised controlled trial in Brazil (SOFFA study). **BMJ Open**. 2019 Nov 25;9(11):e027207.

FLEURY – Medicina e Saúde. **Desidrogenase láctica, soro**. Processamento e Adequação da Amostra. 2022. Disponível em: <https://www.fleury.com.br/medico/exames/desidrogenase-lactica-soro>. Acesso em: 03 jan. 2023.

GROSSI, P. A. Urban Spread of Flaviviruses: A New Challenge in Solid-organ Transplant Recipients. **Clin Infect Dis**. 2020 Jan 1;70(1):149-151. doi: 10.1093/cid/ciz390. PMID: 31077278.

HO, Y. L. *et al.* Severe yellow fever in Brazil: clinical characteristics and Management. **Journal of Travel Medicine**, Volume 26, Issue 5, 2019, taz040.

HOSMER. D.W. e LEMESHOW. S. **Applied Logistic Regression**. New York: Wiley & Sons. 1979.

JARDIM, L. *et al.* Hemostasis in Yellow Fever: results from the 2018 outbreak in Brazil [abstract]. Londres, 2022. Disponível em: <https://abstracts.isth.org/abstract/hemostasis-in-yellow-fever-results-from-the-2018-outbreak-in-brazil/>. Acesso em: 25 abril 2023.

JOHNSON, R e BHATTACHARYYA, G. **Statistics Principles and Methods**. New York: John Wiley & Sons, 1986, 578p.

JONES, E. M. M.; WILSON, D. C. Clinical features of yellow fever cases at Vom Christian Hospital during the 1969 epidemic on the Jos Plateau, Nigeria. **Bull World Health Organ**. 1972;46(5):653-7. PMID: 4538038; PMCID: PMC2480786.

KALLAS, E. G. *et al.* **Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study**. Volume 19, Issue 7, July 2019, Pages 750-758. ISSN 1473-3099.

LUCEY, D; GOSTIN, L. O. A Yellow Fever Epidemic: A New Global Health Emergency? **JAMA**. 2016;315(24):2661–2662. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2522030>. Acesso em: 05 fev. 2018.

MACIEL, G. V. R. *et al.* Disseminated mycosis in a patient with yellow fever. **Autops Case Rep**. 2018;8(3):e2018038. Published 2018 Aug 13. Disponível em: <https://www.autopsyandcasereports.org/journal/autopsy/article/doi/10.4322/acr.2018.038>. Acesso em: 12 nov. 2022.

MENDES, E. A. *et al.* Sofosbuvir inhibits yellow fever virus in vitro and in patients with acute liver failure. **Annals of Hepatology**, Volume 18, Issue 6, 2019, Pages 816-824, ISSN 1665-2681.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. **Atualização sobre a investigação de casos suspeitos de febre amarela silvestre, Minas Gerais, 2017**. Data da atualização: 26/04/2017. Minas Gerais, 2017b.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. **Boletim epidemiológico - 02/05/2018. Febre Amarela Silvestre em Minas Gerais**. Minas Gerais, 2018.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. **Manejo Clínico Febre Amarela. Versão 1 - 27/01/2017**. Minas Gerais, 2017a.

MONATH, T. P. Yellow fever: an update. *Lancet Infectious Diseases* 2001; 1: 11–20.

MONATH, T. P.; BARRETT, A. D. T. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. *In: CHAMBERS, T. J.; MONATH, T. P. (org). Advances in Virus Research, Vol 60: The Flaviviruses: Pathogenesis and Immunity*. 2003.

MONATH, T.P. *et al.* Yellow fever in the Gambia, 1978--1979: epidemiologic aspects with observations on the occurrence of orungo virus infections. **Am J Trop Med Hyg.** 1980 Sep;29(5):912-28. doi: 10.4269/ajtmh.1980.29.912. PMID: 7435793.

MONATH, T. P.; VASCONCELOS, P. F.C. Yellow fever. **Journal of Clinical Virology**, Volume 64, 2015, Pages 160-173, ISSN 1386-6532.

O'GRADY, J. G. *et al.* Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. **Gastroenterology**. 1989 Aug;97(2):439-45. doi: 10.1016/0016-5085(89)90081-4. PMID: 2490426.

OPS – *Situacion actual de la fiebre amarilla*: Memorandum de una reunion de la OPS. Bol. Of Sanit. Panam. 102(4), 1987. Washington D C., 1987.

OSÓRIO, F. M. F. *et al.* Hepatitis Relapse after Yellow Fever Infection: Is There Another Wave? **Rev. Soc. Bras. Med. Trop** ; 53: e20200152, 2020. graf.

LOUDART, J. L.; REY, M. Protéinurie, protéinémie et transaminasémies dans 23 cas de fièvre jaune confirmée [Proteinuria, proteinaemia, and serum transaminase activity in 23 confirmed cases of yellow fever]. **Bull World Health Organ.** 1970;42(1):95-102. PMID: 5309915; PMCID: PMC2427514.

PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; BERENSTEIN, D. I. **Vaccines**. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1999. p. 815-79.

REZENDE, I. M. *et al.* **Late-Relapsing Hepatitis after Yellow Fever**. *Viruses*. 2020, Feb 17;12(2):222.

REZENDE, I. M. **Febre amarela, entendendo uma antiga doença**: Aspectos clínico-epidemiológicos, virológicos e dinâmica evolutiva durante os surtos de 2017 e 2018, em Minas

Gerais, Brasil. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. Departamento de Microbiologia. Tese de Doutorado. Belo Horizonte, junho 2020.

RIBEIRO, A. F. *et al.* Yellow Fever: Factors Associated with Death in a Hospital of Reference in Infectious Diseases, São Paulo, Brazil, 2018. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 101(1), 180-188 (2019).

RICCIARDI, M. J. *et al.* Therapeutic neutralizing monoclonal antibody administration protects against lethal Yellow Fever infection. **bioRxiv**, 16 de maio de 2022. 491863.

SES-SP - SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE - SÃO PAULO. Central / CIEVS - Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde. Alerta Epidemiológico - Número 01/2023 – 18/01/2023. **Febre Amarela**. São Paulo, 2023.

SBIM. Sociedade Brasileira de Imunização. **Nota Técnica - 17/04/2017**. São Paulo, 2017.

SBIM. Sociedade Brasileira de Imunização. **Nota Técnica Informativa - 28.03.2018 – Febre Amarela**. 2018.

SCHMIDT, L. E.; KIM, P. D. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. **Hepatology** 36 (2002): n. pag. 659-65. DOI:10.1053/jhep.2002.35069

SONG, A. T. W. *et al.* Liver Transplantation for Fulminant Hepatitis Attributed to Yellow Fever. **Hepatology**. 2019, 69: 1349-1352.

SOVALDI® (sofosbuvir): comprimidos. Farmacêutica responsável: D. Sunagawa. São Paulo: Gileade Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda, 2021. Bula de remédio.

STRAUSS, E. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Programa de Educação Médica Continuada. **Falência hepática aguda**. 2011.

SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela**. Brasília, 2004.

TABNET. Portal de Vigilância em Saúde. **Tabulador de informações de saúde**. 2022. Disponível em: <[http://tabnet.saude.mg.gov.br/tabcgi.exe?def/agravos/famarnet\\_n.def](http://tabnet.saude.mg.gov.br/tabcgi.exe?def/agravos/famarnet_n.def)>. Acesso em: 20 mar. 2022.

TUBOI, S. H. *et al.* Clinical and epidemiological characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases 1998–2002, **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Volume 101, Issue 2, February 2007, Pages 169–175.

VIEIRA, V. *et al.* Liver Transplantation for Acute Liver Failure due to Yellow Fever: A Case Report. **Transplant Proc.** 2019 Jun;51(5):1625-1628.

WENDON, J. *et al.* EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. **J Hepatol.** 2017 May;66(5):1047-1081.

## APÊNDICE A – Instrumento de Coleta de Dados

### DADOS DO ESTUDO

Data da coleta: \_\_/\_\_/\_\_

Identificação do questionário: \_\_\_\_\_

### IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Gênero: [ ] Masculino [ ] Feminino

Data de Nascimento: \_\_/\_\_/\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: (\_\_) \_\_\_\_\_ Área rural [ ] Sim [ ] Não [ ] Ignorado

### DADOS DA INTERNAÇÃO

Data da internação: \_\_/\_\_/\_\_

Data da alta: \_\_/\_\_/\_\_

Óbito: [ ] Sim [ ] Não Data do óbito: \_\_/\_\_/\_\_ Causa óbito: \_\_\_\_\_

Data de início dos sintomas: \_\_/\_\_/\_\_

Internação em CTI: [ ] Sim [ ] Não

Data da admissão CTI: \_\_/\_\_/\_\_

Data alta CTI: \_\_/\_\_/\_\_

APACHE III: \_\_\_\_\_

Retorno Ambulatorial: [ ] Sim [ ] Não

### DADOS DO PACIENTE

Deslocamento nas 2 últimas semanas: [ ] Sim [ ] Não Local: \_\_\_\_\_

Comorbidades:

Diabetes mellitus: [ ] Sim [ ] Não

Tempo de doença: \_\_\_\_\_

Insuficiência renal: [ ] Sim [ ] Não

Tempo de doença: \_\_\_\_\_

Doença hepática: [ ] Sim [ ] Não

Tempo de doença: \_\_\_\_\_

- Qual: \_\_\_\_\_

Obesidade: [ ] Sim [ ] Não [ ] Ignorado IMC: \_\_\_\_\_

Vacinação: [ ] Sim [ ] Não [ ] Ignorado

Data: \_\_/\_\_/\_\_ N° doses: \_\_\_\_\_

Outras: \_\_\_\_\_

Sorologias: HBsAg\_\_\_ Anti HBs\_\_\_ Anti HBc IgM\_\_\_ Anti HBc IgG\_\_\_ Anti HAV IgM\_\_\_ Anti HAV IgG\_\_\_

Anti HCV\_\_\_ Dengue IgM\_\_\_ Dengue IgG\_\_\_ Leptospirose\_\_\_ Febre Maculosa\_\_\_



**CONSUMO DE HEMODERIVADOS**Transfusão sanguínea:  Sim  Não

Plaquetas: 24h\_\_\_\_\_ 48h\_\_\_\_\_ 72h\_\_\_\_\_

Plasma fresco congelado: 24h\_\_\_\_\_ 48h\_\_\_\_\_ 72h\_\_\_\_\_

Crioprecipitado: 24h\_\_\_\_\_ 48h\_\_\_\_\_ 72h\_\_\_\_\_

Concentrado de hemácias: 24h\_\_\_\_\_ 48h\_\_\_\_\_ 72h\_\_\_\_\_

**IRAS**Classificação da infecção:  Nosocomial  ComunitáriaBacteriemia:  Primária  Secundária

Foco de origem da infecção:

 Urinário  Pulmonar  Abdominal  Cateter Sítio cirúrgico  Primário  Outros:\_\_\_\_\_

Hemocultura:

Data \_\_/\_\_/\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

Outras culturas:

Data \_\_/\_\_/\_\_ Material: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

**DADOS ADICIONAIS**

Padrão tromboelastograma: \_\_\_\_\_

USG fígado: \_\_\_\_\_

Uso de amins  Sim  Não Data início: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_Uso de VM  Sim  Não Data início: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**ANEXO A – Portaria nº 2.117/2018, do Ministério da Saúde, que institui a estratégia para assistência emergencial em casos de Insuficiência Hepática Hiperaguda relacionada à Febre Amarela – IHHFA.**

**Ministério da Saúde**  
Gabinete do Ministro

**PORTARIA Nº 2.117, 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 à Febre Amarela - IHHFA, por meio da análise e acompanhamento específicos dos transplantes de fígado.*

O MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos I e II do parágrafo único do art. 87 da Constituição, e

Considerando a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplantes, e o Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017, que a regulamenta;

Considerando a “Seção IV - Módulo de Fígado” da Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelece os critérios de indicação para a realização de transplantes hepáticos;

Considerando a necessidade de 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 e de obter informações relacionadas às possibilidades de recuperação dos pacientes, visto as lesões concomitantes graves em outros órgãos e sistemas, o comportamento do vírus em tela e sua evolução frente às características individuais da resposta imunológica e às variáveis relativas à imunossupressão e, ainda, de investigar a efetividade deste procedimento, a justificar a alocação de recursos e utilização dos órgãos, extremamente escassos frente à necessidade;

Considerando o fato de que a evolução da Hepatite por Febre Amarela vem se demonstrando mais dramática do que nas demais hepatites virais, configurando-se como um quadro de Insuficiência Hepática Hiperaguda;

Considerando os princípios da responsabilidade e da prudência, o caráter potencialmente epidêmico da Febre Amarela e a escassez de órgãos ofertados ainda existente no Brasil, agravada pela contra-indicação de se utilizarem potenciais doadores que se tenham vacinado nos últimos trinta dias contra o vírus da Febre Amarela; e

Considerando a necessidade de estabelecimento de protocolo e fluxo de atendimento nos casos de Insuficiência Hepática Hiperaguda, resolve:

**CAPÍTULO I**  
**DAS DISPOSIÇÕES GERAIS**

Art. 1º Fica instituída, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, estratégia para assistência emergencial em casos de Insuficiência Hepática Hiperaguda relacionada à Febre Amarela - IHHFA, por meio da realização do transplante de fígado de doador falecido e da análise e acompanhamento específicos de cada caso.

§ 1º Os transplantes deverão ser realizados nos hospitais já habilitados para transplantes hepáticos no âmbito do Sistema Nacional de Transplantes, observando-se o disposto nos artigos 7º e 8º do capítulo III desta Portaria.

§ 2º O acompanhamento no pós-transplante crítico, definido no Anexo VI desta portaria, deverá ocorrer no hospital em que o transplante foi realizado, até que o doente tenha condições de alta hospitalar.

§ 3º No caso de alta hospitalar o acompanhamento pós-transplante seguirá o fluxo já estabelecido.

§ 4º A Secretaria de Atenção à Saúde - SAS/MS instituirá Grupo de Trabalho para realizar a análise e a avaliação técnica dos casos de IHHFA de que trata esta Portaria.

Art. 2º Para efeitos desta Portaria, a IHHFA é definida como uma síndrome gravíssima de rápida progressão, devida a necrose maciça de hepatócitos, que se apresenta clinicamente com encefalopatia, distúrbios graves da coagulação e icterícia, em doentes sem doença prévia do fígado, frequentemente acompanhada de insuficiência renal, pancreatite e comprometimento neurológico, também relacionados à ação do vírus da Febre Amarela.

## CAPÍTULO II DOS POTENCIAIS RECEPTORES

Art. 3º Estão aptos a serem inscritos em lista de espera por transplante de fígado por IHHFA os pacientes que, concomitantemente:

I - estejam criticamente enfermos, com confirmação ou forte suspeita clínica e epidemiológica de infecção pelo vírus da Febre Amarela;

II - se enquadrem no “Critério de Clichy modificado”; e

III - apresentem as seguintes alterações laboratoriais:

a) alanina-amino-transferase (ALT) ou aspartato-amino-transferase (AST) maior do que 3.000 U/L; e

b) creatinina maior do que 2.0 mg/dL.

Parágrafo único. O “Critério de Clichy modificado” é definido como:

I - a presença de fator da coagulação V menor que 50% (cinquenta por cento) para qualquer idade; e

II - encefalopatia (critérios de *West Haven*) de qualquer grau.

Art. 4º É vedado o transplante na presença de qualquer das seguintes contraindicações:

I – pancreatite necro-hemorrágica;

II - choque refratário ao uso de drogas vasoativas em altas doses;

III - hemorragia digestiva maciça; ou

IV - hemorragia no sistema nervoso central.

Parágrafo único. A aferição das condições clínicas que apoiarão a decisão sobre a contraindicação de que trata o caput, deve observar, para fins de inscrição e de auditoria a qualquer tempo, os seguintes critérios:

I - para os pacientes com lipase acima de 3.000U/L, proceder à tomografia computadorizada de abdome; e

II - para os pacientes com convulsão ou encefalopatia III e IV (critérios de *West Haven*), proceder à tomografia computadorizada ou ressonância magnética de cérebro.

Art. 5º Os potenciais receptores somente serão inscritos em caráter de urgência e situação de priorização após a submissão do caso ao Ministério da Saúde, por meio do instrumento e do fluxo de que tratam os Anexos I e II a esta Portaria.

Art. 6º Os critérios de alocação dos enxertos hepáticos e auditoria obedecerão às regras estabelecidas na “Seção IV - Módulo de Fígado”, da Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017.

### CAPÍTULO III DAS HABILITAÇÕES E PROCEDIMENTOS

Art. 7º Fica incluída, durante a vigência desta Portaria, a habilitação especificada no Anexo IV na tabela de habilitações do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – CNES, referente ao “CÓDIGO 24.30 / TRANSPLANTE DE FÍGADO - IHH POR FEBRE AMARELA”.

§ 1º A habilitação de que trata o caput será concedida somente aos estabelecimentos de saúde que já possuam a habilitação “24.09 - Transplante de fígado”, relacionados no Anexo III desta Portaria.

§ 2º A habilitação de que trata o caput perderá a eficácia após o fim da vigência desta Portaria.

Art. 8º Na eventualidade do atendimento de pacientes com IHHFA internados em outros hospitais não relacionados no Anexo III a esta Portaria, estes poderão solicitar a habilitação especificada no Anexo IV, atendidos os seguintes requisitos:

I - a inscrição do paciente em lista de espera tenha sido previamente submetida à avaliação da CGSNT/DAET/SAS/MS quanto à indicação do procedimento;

II - a experiência da equipe; e

III - a habilitação prévia em transplantes de fígado - 24.09 - Transplante de fígado.

§ 1º A solicitação da habilitação descrita no caput, deverá seguir os fluxos estabelecidos para a avaliação técnica dos casos constantes dos Anexos I e II e ser apresentada nos termos do art. 3º ao art. 6º desta Portaria.

§ 2º As informações sobre a experiência do serviço e a capacidade instalada da instituição serão apuradas mediante informações constantes nos sistemas de informação do SUS.

Art. 9º Cabe ao gestor local de saúde, ou a órgão por ele delegado, a liberação da Autorização de Internação Hospitalar - AIH para os estabelecimentos de saúde habilitados no CNES conforme o Anexo IV, com as devidas orientações quanto ao:

I - registro dos procedimentos constantes desta Portaria por meio do SIH-SUS; e

II - envio da base de dados ao gestor.

Art. 10. Fica incluído, durante a vigência desta Portaria, o procedimento especificado no Anexo V na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, sob o código “05.05.02.013-0 Transplante de Fígado em Febre Amarela”.

§ 1º O valor do procedimento de que trata o caput inclui todos os procedimentos clínicos e cirúrgicos, insumos e medicamentos necessários para a realização do transplante, inclusive:

I - antibióticos, antifúngicos, antivirais e imunossupressores;

II - procedimentos ambulatoriais; e

III - diárias de UTI.

§ 2º A AIH emitida para o procedimento de que trata o caput terá a validade de 30 dias.

§ 3º Decorrido o prazo definido no § 2º, e havendo necessidade de permanência do paciente internado, a AIH deve ser encerrada com motivo de apresentação de que trata o art. 11 desta Portaria.

§ 4º Sobre o valor do procedimento de que trata o caput, não incidirá o incremento financeiro estabelecido pela “Seção IX - Do Incremento Financeiro para a Realização de Procedimentos de Transplantes e o Processo de Doação de Órgãos (IFTDO)”, da Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017.

Art. 11. Fica incluído, durante a vigência desta Portaria, o procedimento especificado no Anexo VI na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, sob o código “05.06.02.012-6 Tratamento de Intercorrência Pós-Transplante de Fígado em Febre Amarela - Pós-Transplante Crítico”.

#### CAPÍTULO IV DA IMPLEMENTAÇÃO E CONTROLE

Art. 12. As Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal, por meio das respectivas Centrais Estaduais de Transplantes - CET, serão responsáveis pela regulação, controle e avaliação dos procedimentos constantes desta Portaria e pela estrita observância ao estabelecido pela Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997 e da legislação aplicável.

Art. 13. As CET deverão enviar dados atualizados diariamente à Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes - CGSNT/DAET/SAS/MS, referentes às novas inscrições para Transplante de Fígado por IHHFA e seus desfechos.

Art. 14. Cabe à Coordenação-Geral dos Sistemas de Informação - CGSI/DRAC/SAS/MS adotar as providências necessárias junto ao Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS/SE/MS, para o cumprimento do disposto nesta Portaria.

#### CAPÍTULO V DO FINANCIAMENTO

Art. 15. Os procedimentos de que trata esta Portaria serão financiados pelo Fundo de Ações Estratégicas e Compensações – FAEC, devendo onerar o Programa de Trabalho 10.302.2015.8585 - Atenção à Saúde da População para procedimentos em Média e Alta Complexidade – Plano Orçamentário 0005 (Fundo de Ações Estratégicas e Compensação – FAEC).

#### CAPÍTULO VI DA VIGÊNCIA

Art. 16 Ficam convalidados os atos praticados nos termos desta Portaria desde fevereiro de 2018 até a data de publicação desta Portaria.

Art. 17 Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, com efeitos operacionais nos sistemas de informações do SUS para a competência seguinte à da sua publicação e com vigência de 12 (doze) meses, retroativa à competência fevereiro/2018.

**GILBERTO OCCHI**

ANEXO I  
FORMULÁRIO DE SUBMISSÃO

Insuficiência Hepática Hiperaguda relacionada à Febre Amarela (IHHFA)

\*Campos de preenchimento obrigatório

1. Dados Gerais

*Nome: _____ RGCT: _____
*Data de nascimento: ____/____/____ Cartão SUS: _____
*Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino *Raça/Cor: _____ *ABO: _____
*Serviço de Transplante Hepático: _____
*Data de Início dos sintomas: ____/____/20____
*Data da solicitação da priorização: ____/____/20____
*Vacinação para febre amarela? ( ) Sim (Se sim, data da última dose): ____/____/20____ ( ) Não ( ) Desconhecido
* Local provável de infecção (LPI): Município _____ UF _____

2. Exames laboratoriais

Exame	Maior valor apresentado	Data	Último valor apresentado	Data
*AST				
*ALT				
*Creatinina				
*Fator V				
RNI				
Amônia				
*Lipase				

Orientações:

Se lipase sérica igual ou maior a 3.000 U/L proceder à Tomografia Computadorizada do Abdome. Descrever os achados e anexar laudo em até 6 horas.

\_\_\_\_\_

Se convulsões ou encefalopatia (pelo critério West Haven) Graus III ou IV, proceder à Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética do Cérebro. Descrever os achados e anexar laudo em até 6 horas.

\_\_\_\_\_

3. Exames para diagnóstico etiológico

Exame	Método	Solicitado			
		Data	Positivo	Negativo	Em análise

PCR febre amarela		___/___/20___			
IgM febre amarela		___/___/20___			
IgM hepatite A		___/___/20___			
Sorologia leptospirose		___/___/20___			
PCR /sorologia Dengue		___/___/20___			

Nota: Informar NR no campo método caso não tenha sido realizado.

#### 4. Informações Clínicas Relevantes

1. Apresenta encefalopatia? ( ) não ( ) sim Data de início: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_  
Em caso afirmativo (pelo critério West Haven) Grau ( ) I ( )II ( )III ( )IV
2. Está em uso de suporte ventilatório? ( ) não ( ) sim  
Data de início: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_
3. Está em uso de drogas vasoativas? ( ) não ( ) sim  
Data de início: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_
4. Está em diálise? ( ) não ( ) sim Data de início: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
5. Apresenta fenômenos hemorrágicos? ( ) não ( ) sim  
Em caso afirmativo: Data de início: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_  
Em que sítios: \_\_\_\_\_
6. Realizou plasmaférese?( ) não ( ) sim Quantas sessões? \_\_\_\_\_  
Data de início: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_  
Data da Sessão mais recente: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_
7. Uso de Hemocomponentes nas últimas 48 horas?( ) não ( ) sim Quais/quanto?
  1. Albumina ( ) não ( ) sim \_\_\_\_\_ ml
  2. Crioprecipitado ( ) não ( ) sim \_\_\_\_\_ UI/ml
  3. Plasma Fresco ( ) não ( ) sim \_\_\_\_\_ UI/ml
  4. Concentrado de Plaquetas ( ) não ( ) sim \_\_\_\_\_ UI/ml
  5. Outros \_\_\_\_\_
6. Possui comorbidades de mau prognóstico?  
( ) não ( ) sim Quais das abaixo?  
( ) Neoplasias diagnosticadas há dois anos ou menos  
( ) Demência estabelecida ( ) Alcoolismo nos últimos 6 meses  
( ) Uso de imunossuppressores  
( ) Outra (especificar) \_\_\_\_\_

#### 5. Outros exames pertinentes:

Exame	Resultado	Data	Observação
Bicarbonato			

6. Anexar relatório médico completo (com todas as informações possíveis e cabíveis).

LOCAL: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

Responsável pelo preenchimento: \_\_\_\_\_ CRM \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

ANEXO II  
FLUXO DE COMUNICAÇÃO ENTRE A CENTRAL NACIONAL DE TRANSPLANTES - CNT E AS  
CENTRAIS DE TRANSPLANTES - CET PARA A SUBMISSÃO DE CASOS PARA AVALIAÇÃO DO  
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Os pedidos de avaliação de inscrição em lista de espera e priorização para transplante de fígado, relativos a casos de Insuficiência Hepática Hiperaguda relacionada à Febre Amarela (IHHFA) deverão obedecer ao fluxo abaixo descrito, para análise pelo Ministério da Saúde:

1. As equipes médicas enviarão o formulário de submissão de casos (anexo I) preenchido com o máximo possível das informações, para a respectiva Central de Transplantes (CET demandante). Além do formulário, o pedido deve conter relatório médico detalhado com o histórico da doença e outras informações relevantes, além de resultados de exames disponíveis;

2. A CET demandante verificará se constam todos os requisitos do item 1, e enviará o pedido de avaliação para a Central Nacional de Transplantes (CNT), por meio dos seguintes endereços eletrônicos (a qualquer hora do dia, em qualquer dia da semana):

Campo para: [cnncdo@saude.gov.br](mailto:cnncdo@saude.gov.br)

Campo com cópia: [snt@saude.gov.br](mailto:snt@saude.gov.br)

3. A CET demandante comunicará à CNT por telefone o envio do e-mail;

4. A CNT confirmará, também por e-mail, para a CET demandante o recebimento do e-mail com o pedido;

5. A CNT enviará o pedido de avaliação, juntamente com os anexos, para os componentes do GT – FA, por meio de seus endereços eletrônicos (e-mail);

6. Os componentes do GT – FA terão um prazo máximo de DUAS HORAS para responder por e-mail de forma compartilhada ("responder a todos") para a CNT deixando claro o seu parecer FAVORÁVEL ou DESFAVORÁVEL à solicitação;

7. Cumprido o prazo, a CNT fará a consolidação das respostas imediatamente após a chegada do último parecer (respeitando o critério da maioria simples), enviará a resposta com o DEFERIMENTO ou o INDEFERIMENTO por e-mail para a CET demandante, e em seguida formalizará o teor do e-mail em ofício à CET demandante, que homologará a inscrição e tomará as providências para sua inserção nos sistemas de informação do MS (SIG SNT ou SIG SP);

8. Após enviar a resposta por e-mail à CET demandante, o plantonista da CNT fará a confirmação do recebimento da resposta por telefone. A CET demandante deve confirmar, também por e-mail, o recebimento do parecer, para o devido registro;

9. As CET e a CNT manterão registros de todos os casos enviados/recebidos e respondidos de acordo com seus processos de trabalho, bem como coletarão e consolidarão informações diárias sobre a evolução dos pacientes listados e dos pacientes transplantados.

ANEXO III  
ESTABELECEMENTOS DE SAÚDE HABILITADOS COM O CÓDIGO 24.30 - TRANSPLANTE DE  
FÍGADO - IHH POR FEBRE AMARELA\*

UF	Município	CNES	Estabelecimento
MG	Belo Horizonte	0026859	Hospital Felício Rocho
MG	Belo Horizonte	0027014	Santa Casa de Belo Horizonte
RJ	Rio de Janeiro	7065515	Hospital São Francisco Na Providência de Deus

RJ	Rio de Janeiro	7185081	SES – RJ Hospital Estadual Transplante Câncer e Cir Infantil
SP	São Paulo	2078015	HC da FMUSP Hospital das Clínicas São Paulo
SP	Campinas	2079798	Hospital das Clínicas da UNICAMP
SP	Sao José do Rio Preto	2077396	Hospital de Base de Sao José do Rio Preto
SP	São Paulo	2058391	Hospital Israelita Albert Einstein
SP	Ribeirão Preto	2082187	Hospital das Clínicas FAEPA Ribeirão Preto

\* A habilitação terá validade de 01 ano, a partir da data de publicação desta Portaria

ANEXO IV  
INCLUSÃO NA TABELA DE HABILITAÇÕES DO CADASTRO NACIONAL DE ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE - CNES

CÓDIGO	DESCRIÇÃO
24.30	TRANSPLANTE DE FÍGADO - IHH POR FEBRE AMARELA

ANEXO V  
INCLUSÃO NA TABELA DE PROCEDIMENTOS, MEDICAMENTOS, ÓRTESES, PRÓTESES E MATERIAIS ESPECIAIS DO SUS

GRUPO 05 - TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, TECIDOS E CÉLULAS, SUBGRUPO 05 - TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, TECIDOS E CÉLULAS, FORMA DE ORGANIZAÇÃO 02 - TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS

Procedimento:	05.05.02.013-0 Transplante de Fígado em Febre Amarela
Descrição:	Consiste na substituição cirúrgica do fígado de receptor selecionado pela lista única de receptores, com diagnóstico de Insuficiência Hepática Hiperaguda por Febre Amarela (IHHFA), por fígado de doador falecido. Os valores incluem todos os procedimentos hospitalares e ambulatoriais. Excluído com o procedimento 05.05.02.005-0 - Transplante de fígado (órgão de doador falecido).
Modalidade de Atendimento:	02 - Hospitalar
Complexidade:	Alta Complexidade
Financiamento:	04 - Fundo de Ações Estratégicas e Compensações (FAEC)
Sub-Tipo de Financiamento:	Transplantes de órgãos, tecidos e células
Instrumento de Registro:	03-AIH (Proc. Principal)
Sexo:	Ambos
Média de Permanência:	15
Quantidade Máxima:	1
Idade Mínima:	0 mês
Idade Máxima:	90 anos
Atributos Complementares:	001- Inclui valor da anestesia, 009 - Exige CNS
Serviço Ambulatorial:	R\$ 0,00
Total Ambulatorial:	R\$ 0,0

Serviço Hospitalar:	R\$ 188.133,22
Serviço Profissional:	R\$ 0,00
Total Hospitalar:	R\$ 188.133,22
CID:	K72.9
CBO:	2252-03, 2252-20 2252-25 2252-30.
Leito:	01 cirúrgico 07 pediátrico
Habilitação:	24.09 e 24.30
Renases:	144 transplantes

ANEXO VI  
INCLUSÃO NA TABELA DE PROCEDIMENTOS, MEDICAMENTOS, ÓRTESES, PRÓTESES E  
MATERIAIS ESPECIAIS DO SUS

GRUPO 05 - TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, TECIDOS E CÉLULAS, SUBGRUPO 05 -  
TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, TECIDOS E CÉLULAS, FORMA DE ORGANIZAÇÃO 02 -  
TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS

Procedimento:	05.06.02.012-6 Tratamento de Intercorrência Pós-Transplante de Fígado em Febre Amarela - Pós-Transplante Crítico
Descrição	Tratamento clínico de paciente internado por complicação relacionada ao Transplante de Fígado em Febre Amarela que demande tempo prolongado de internação na vigência de complicações. O valor deste procedimento não inclui diária de UTI nem medicação antifúngica e antiviral. Excludente com o procedimento com o procedimento 05.06.02.009-6 - Tratamento de intercorrência pós-transplante de fígado - pós-transplante crítico.
Grupo:	05 - Transplantes de órgãos, tecidos e células
Sub-Grupo:	06 - Acompanhamento e intercorrências no pré e pós-transplante
Forma de Organização:	02 - Intercorrência pós-transplante
Modalidade de Atendimento:	02-Hospitalar
Complexidade:	Alta Complexidade
Financiamento:	04-Fundo de Ações Estratégicas e Compensações (FAEC)
Sub-Tipo de Financiamento:	Transplantes de órgãos, tecidos e células
Instrumento de Registro:	03-AIH (Proc. Principal)
Sexo:	Ambos
Quantidade Máxima:	30
Idade Mínima:	0 mês
Idade Máxima:	90 anos
Pontos:	200
Atributos Complementares:	007-Permanência por dia; 004-Admite permanência a maior.
Serviço Ambulatorial:	R\$ 0,00
Total Ambulatorial:	R\$ 0,0
Serviço Hospitalar:	R\$ 267,67
Serviço Profissional:	R\$ 114,77
Total Hospitalar:	R\$ 382,44

CID:	I26.0, I61.9, I77.2, K25.0, K92.2, T86.4, A41.0, A41.5, A41.8, A41.9, B17.1, B25.8, R56.0, R56.8, G05.0, G05.1, G05.2, G05.8, Z94.4.
CBO:	2251-03 2251-12 2251-20 2251-21 2251-24 2251-25 2251-50 2251-65 2251-85 2252-20
Leito:	01 cirúrgico 03 Clínico 07 pediátrico
Habilitação:	24.09 e 24.30
Renases:	048 Acompanhamento e Tratamento de Doenças ou Condições Clínicas Crônicas

**ANEXO B – Parecer Consubstanciado do CEP**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM FEBRE AMARELA: AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO RELACIONADOS A MORTALIDADE E DE CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

**Pesquisador:** Wanessa Trindade Clemente

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 02243318.0.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.238.298

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um estudo observacional tipo coorte retrospectiva, com avaliação do risco para óbito, considerando as variáveis demográficas e clínico-laboratoriais obtidos através de consulta aos prontuários dos participantes da pesquisa. As variáveis a serem obtidas são: idade, sexo, tempo de internação, internação em CTI, óbito, tempo de evolução para óbito, gravidade à admissão, comorbidades, status vacinal, exames laboratoriais, sinais e sintomas (ascite, sangramento e encefalopatia), necessidade de hemocomponentes e de hemodiálise.

Todos os pacientes atendidos no Hospital Eduardo de Menezes durante os surtos de 2017 e 2018, com comprovação de infecção por Febre Amarela (FA) através de sorologia (IgM), isolamento viral ou PCR. Poderão ser acrescentados novos pacientes à casuística, conforme ocorra a liberação de resultados de testes confirmatórios de FA pelo laboratório de referência (Fundação Ezequiel Dias – FUNED). No presente momento serão incluídos 246 pacientes que foram assistidos no Hospital Eduardo de Menezes.

Para análise das variáveis contínuas, serão usados os testes T-student e U Mann-Whitney. Já para as variáveis qualitativas, serão calculados o odds ratio e o intervalo de confiança de 95%, utilizando-se o teste do Qui-quadrado. Os fatores de risco serão analisados através de análise logística multivariada condicional. A análise de sobrevida será realizada utilizando-se o teste de Kaplan-Meier. Para a criação do escore de indicação de transplante, os dados relativos ao desfecho serão inseridos em uma modelagem matemática, em que as variáveis preditoras de óbito dicotômicas serão submetidas à técnica de regressão logística, e as não dicotômicas, à regressão linear. Todos os dados serão analisados utilizando-se o software SPSS 22.

Como referencial teórico, os pesquisadores afirmam que a febre amarela (FA) é uma doença viral que possui um espectro clínico variável, cursando desde quadros febris oligossintomáticos, até hepatite grave e insuficiência hepática aguda (IHA). Nesses casos, a taxa de letalidade ultrapassa 50% (SVS, 2004). O Transplante de órgão sólido (TOS) é uma importante opção terapêutica para doenças terminais de órgãos, utilizada mundialmente. Porém até o presente momento, não existem estudos sobre a eficácia do transplante hepático (TH) nos pacientes com FA, uma vez que não existe terapia específica aprovada para essa doença, além de ser muito difícil estabelecer o momento ideal de transplantar esses doentes, considerando que os critérios utilizados (como *King's College* e MELD) não foram desenvolvidos para essa finalidade.

Dentro deste contexto, considerando a escassez de dados e o interesse de equipes transplantadoras em priorizar a insuficiência hepática por FA como indicação de TH, o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) estabeleceu em fevereiro de 2018 critérios para inscrição de pacientes com IHA por FA na fila única de TH, a ser realizado em caráter experimental (MS, BRASIL). Até o momento, cerca de 20 pacientes foram contemplados por esse programa. No sentido de melhor conhecer esse contexto, este estudo visa descrever a evolução clínica de pacientes com febre amarela durante dois surtos ocorridos no Estado de Minas Gerais, em Janeiro de 2017 e Janeiro de 2018. Além disso, busca identificar os fatores de risco para IHA, e revisar os critérios atualmente utilizados para indicação de TH nessa população específica.

### **Objetivo da Pesquisa:**

De acordo com os pesquisadores são apresentados os seguintes objetivos:

Objetivos Primário:

“Descrever a evolução clínica de pacientes com febre amarela, avaliando fatores de risco para insuficiência hepática aguda e para óbito.

“Calcular a letalidade por Febre Amarela”

“Analisar a sobrevida dos pacientes com Febre Amarela”

Objetivo Secundário:

“Construir um escore para indicação de transplante hepático nessa população”

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

“Por se tratar de um estudo observacional, em que os pacientes não sofrerão quaisquer intervenções clínicas, não existe risco potencial aos mesmos.”

Contudo, de acordo com a Resolução CNS no 466/12 toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. No projeto em questão há que se assumir riscos associados à identificação dos participantes e por isso procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade dos participantes devem ser relatados pelos pesquisadores.

Por outro lado, os pesquisadores assumem este risco no TCLE.

Benefícios:

“O presente estudo elucidará alguns aspectos ainda não bem descritos sobre a evolução dessa grave doença, como os fatores de gravidade e de mortalidade, já que as publicações existentes apenas descrevem a epidemiologia e fisiopatologia da doença. Através dessa análise, esperamos estabelecer os critérios para a eleição de pacientes que possam se beneficiar do transplante hepático. Entretanto, não há como incluir os dados de transplantes por Febre Amarela já realizados no Brasil (aproximadamente 10), pois o n seria muito pequeno para possibilitar qualquer conexão. Ressalta-se que a construção do escore não é objetivo geral e sim secundário, e poderá ser possível ou não.”

A informação de que o estudo não antecipe qualquer benefício direto ao participante deve constar de forma explícita.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo observacional tipo coorte retrospectiva no qual serão incluídos todos os pacientes assistidos no Hospital Eduardo de Menezes durante os surtos de 2017 e 2018, com diagnóstico confirmado de Febre Amarela (sorologia - IgM, isolamento viral ou PCR).

O projeto foi aprovado na Câmara Departamental do pesquisador principal.

Não prevê dispensa do TCLE e assume que haverá uso de fontes secundárias de dados em prontuários. Dentro deste aspecto os pesquisadores assumem garantir a confidencialidade dos dados e para isso nenhuma informação será ligada à identificação do paciente. Somente os pesquisadores envolvidos terão acesso à base de dados. Os pesquisadores assumem como critério de exclusão os menores de 18 anos.

Os pesquisadores apresentam o instrumento de coleta de dados

A pesquisa será desenvolvida com a coparticipação da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – Hospital Eduardo de Menezes.

No cronograma apresentado, os pesquisadores propõem coleta de dados a partir de 01 de abril de 2019.

Os pesquisadores informam que não há custos previstos com o projeto de pesquisa.

Os pesquisadores atenderam as recomendações do CEP/UFMG, a saber:

1. Inserido como critério de exclusão os menores de 18 anos.
2. Realizada as seguintes alterações no TCLE:
  - a) Numerada as páginas (total de duas páginas).
  - b) Acrescentado campos de rubrica para o participante e pesquisador no rodapé da primeira página (no caso o TCLE só tem duas páginas).
  - d) Acrescido o contato do pesquisador que irá aplicar o TCLE, incluindo o correio eletrônico.

E parcialmente, os pesquisadores atenderam a:

c) Separar as informações contidas no último parágrafo (página 2), uma vez que o Comitê de Ética apenas fornece informações relacionadas à ética do estudo, de forma a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado.

Contudo ao separar o parágrafo os pesquisadores omitiram a função do CEP bem como o seu endereço físico, endereço eletrônico e horário de funcionamento. Esta informação é obrigatória no TCLE.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Para a versão atual os pesquisadores anexaram cinco arquivos:

PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1225026.pdf

carta\_aprovacao\_PRO.pdf

carta\_resposta.docx (datada de 07 de março de 2019)

Projeto\_FA\_CEP.docx

TCLE.docx

Cabe ressaltar que a carta resposta está dirigida ao responsável por DIGEPE/Gerência de Ensino e Pesquisa/Núcleo de Apoio ao pesquisador da FHEMIG, contudo a mesma atende às diligências do CEP/UFMG.

Para relatoria da primeira versão foram apresentados um total de cinco (5) arquivos, a saber:

PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1225026.pdf

folho\_de\_rosto\_assinada.pdf (assinada em 08 de outubro de 2018, pela diretoria da Faculdade de Medicina / UFMG)

carta\_aprovacao\_PRO.pdf (aprovação da Câmara do Departamento de Propedêutica Complementar em 13 de julho de 2018)

TCLE.docx

Projeto\_FA\_CEP.docx (projeto completo)

### **Recomendações:**

Recomenda-se que seja enviada uma nova carta ao CEP com cabeçalho dirigido ao CEP/UFMG.

Recomenda-se que seja inserido o texto referente ao CEP/UFMG, com as informações pertinentes como comentado acima (função do CEP bem como o seu endereço físico, endereço eletrônico e horário de funcionamento.)

### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sou salvo maior juízo pela aprovação do projeto. O Comitê confia que os pesquisadores irão fazer os ajustes recomendados acima (item recomendações).

### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

### **Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1225026.pdf	07/03/2019 14:11:54		Aceito
Parecer Anterior	carta_aprovacao_PRO.pdf	07/03/2019 14:11:04	Carolina Lins Rodrigues Vieira	Aceito
Outros	carta_resposta.docx	07/03/2019 14:10:36	Carolina Lins Rodrigues Vieira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_FA_CEP.docx	07/03/2019 13:50:51	Carolina Lins Rodrigues Vieira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	07/03/2019 13:50:33	Carolina Lins Rodrigues Vieira	Aceito
Folha de Rosto	folho_de_rosto_assinada.pdf	01/11/2018 12:06:39	Carolina Lins Rodrigues Vieira	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 02 de abril de 2019.

---

**Assinado por:**  
**Eliane Cristina de Freitas Rocha**  
**(Coordenador(a))**

## **ANEXO C – Artigo 1 – Caracterização clínico-laboratorial e desfecho de pacientes com febre amarela no Estado de Minas Gerais**

### **Introdução**

A febre amarela (FA) é uma doença hemorrágica causada por um flavivírus transmitido aos humanos pela picada de artrópodes. No Brasil, o vírus ainda persiste através de ciclos silvestres, que envolvem animais, tanto primatas não-humanos, como mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*. (MINAS GERAIS, 2017a).

O epicentro da maior epidemia já registrada no país, entre os anos de 2016 e 2019, foi a região sudeste, particularmente os estados de Minas Gerais e São Paulo, quando foram notificados 3.242 casos suspeitos de FA em Minas (TABNET, 2022).

A doença possui um espectro clínico variável, de apresentação febril aguda a formas íctero-hemorrágicas, cuja mortalidade associada pode chegar a 50% (SVS, 2004).

Ainda há uma lacuna de conhecimento sobre os fatores de risco associados a óbito. A elevação de transaminases é classicamente associada a maior mortalidade, contudo, outros marcadores de gravidade têm sido sugeridos (Tuboi *et al.*, 2007; Ávila *et al.*, 2020; Ribeiro *et al.*, 2019).

Este estudo visa caracterizar o perfil demográfico e a evolução clínica e laboratorial dos pacientes com FA admitidos em hospital de referência, em 2017 e 2018, com objetivo de identificar os fatores de risco associados a mortalidade.

### **Materiais e métodos**

Trata-se de estudo observacional de coorte retrospectivo, realizado com pacientes hospitalizados com FA, na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Pacientes maiores de 18 anos foram incluídos, hospitalizados no período de janeiro de 2017 a março de 2018, com quadro clínico-epidemiológico sugestivo e com confirmação laboratorial, por meio de sorologia (IgM), isolamento viral e/ou RT-PCR positivos para febre amarela, admitidos em enfermaria ou em unidade de cuidado intensivo.

As variáveis qualitativas foram apresentadas por frequências absolutas e relativas, e as quantitativas pela mediana. O anonimato dos participantes foi mantido, prescindindo-se da necessidade de Termo de Consentimento. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e do Hospital Eduardo de Menezes.

## Resultados

Um total de 273 pacientes foram incluídos, sendo 237 com confirmação laboratorial da infecção por RT-PCR e 102 por sorologia (IgM). Excluíram-se 44 pacientes, a saber, aqueles que receberam tratamento experimental com sofosbuvir (n=28) ou plasmaférese (n=5), e os óbitos ocorridos com menos de 24 horas (n=11), totalizando 229 pacientes observados nas primeiras 24 horas de hospitalização.

De acordo com a Tabela 1, 197 (86%) pacientes eram do sexo masculino, e a mediana de idade foi de 46 anos, sendo que 109 (48,2%) tinham entre 40 e 59 anos.

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus (DM) foram as comorbidades mais frequentemente relatadas, ocorrendo em 12,2% e 6,4% dos casos, respectivamente. A história prévia de vacinação foi presente em 70 pacientes (30,5%), porém a grande maioria tinha recebido o imunizante há menos de 30 dias.

Um paciente apresentou sorologia reagente para hepatite B (HBsAg positivo), e em seis casos (2,4%), o exame para dengue foi positivo.

Encefalopatia foi o sinal mais frequente, estando presente em 46 pacientes (20,1%).

A mediana do tempo entre o início dos sintomas e a internação foi de quatro dias, e do tempo de internação, seis dias (Tabela 2).

Com relação aos desfechos analisados, a mortalidade global foi de 20,5% (n=47), sendo que a principal causa de óbito foi choque refratário, que ocorreu em 38 casos (80,8%). Em 94 pacientes (41%), foi necessária internação em UTI, e aproximadamente metade desses pacientes precisaram de ventilação mecânica e aminas vasoativas (n=48, 21%). Hemodiálise e transfusão de hemocomponentes foram realizadas em 26 (11,4%) e 64 (27,9%) pacientes, respectivamente, conforme descrito na Tabela 2, sendo que plasma foi o principal hemocomponente administrado (n=49, 21,4%).

**Tabela 1 – Características demográficas e clínicas de 229 pacientes hospitalizados por febre amarela confirmada, em Minas Gerais, de janeiro de 2017 a março de 2018.**

<b>Características</b>	<b>n (%)</b>	<b>Mediana (IQR)</b>
Homens	197(86,0%)	
Idade (anos)		46 (18,0 – 82,0)
Até 21 anos	6 (2,7%)	
De 22 a 39 anos	71 (31,4%)	
De 40 a 59 anos	109 (48,2%)	
60 anos ou mais	40 (17,7%)	
Residente área rural	139 (60,7%)	
Doença prévia		
HAS	28 (12,2%)	
DM	14 (6,4%)	
Vacinação	70 (30,5%)	
< 30 dias	65 (28%)	
> 30 dias	5 (2%)	
Exames reagentes para outras febres hemorrágicas		
Dengue IgM*	5 (2%)	
NS1*	1 (0,4%)	
HBsAg	1 (0,4%)	

Fonte: A autora

\* Método: ELISA

**Tabela 2 – Evolução clínica de 229 pacientes hospitalizados por febre amarela confirmada, em Minas Gerais, de janeiro de 2017 a março de 2018.**

<b>Características</b>	<b>n (%)</b>	<b>Mediana (IQR)</b>
Tempo início sintomas/admissão hospitalar (dias)		4,0 (0-40)
Tempo internação (dias)		6 (0-67)
Internação CTI	94 (41,0%)	
Óbitos	47 (20,5%)	
Choque hemorrágico	38 (80,8%)	
VM	48 (21,0%)	
Aminas	48 (21,0%)	
Diálise	26 (11,4%)	
Transfusão (24hs)	64 (27,9%)	
Plaquetas	25 (10,9%)	
Plasma	49 (21,4%)	
Crioprecipitado	19 (8,3%)	
Hemácias	4 (1,7%)	
Ascite (24hs)	3 (1,3%)	
Encefalopatia (24hs)	46 (20,1%)	
Sangramento (24hs)	41 (17,9%)	
Sepse (24hs)	6 (2,6%)	

Fonte: A autora

A Tabela 3 mostra uma caracterização global dos parâmetros laboratoriais nas primeiras 24 horas.

À admissão, a mediana de hemoglobina estava dentro dos limites de normalidade, com presença de leucopenia leve ( $3.200/\text{mm}^3$ ) e linfopenia discreta ( $1.040/\text{mm}^3$ ). A contagem de plaquetas estava abaixo do valor de referência ( $89.000/\text{mm}^3$ ). O tempo de protrombina estava normal (RNI = 1,1), com fibrinogênio discretamente consumido (143 mg/dL).

A maioria dos pacientes apresentou elevação significativa de transaminases (ALT e AST de 1.167 e 1.138 UI/L, respectivamente). Por outro lado, a bilirrubina estava normal (1,2 mg/dL).

O nível sérico de lipase foi de cinco vezes o limite superior da normalidade (307,8 UI/mL), com amilase normal (100 UI/mL). A maioria dos pacientes apresentava creatinina < 0,9 mg/dL e ureia < 29,9 mg/dL, demonstrando ausência de lesão renal, laboratorialmente confirmada.

**Tabela 3 – Evolução laboratorial de 229 pacientes hospitalizados por febre amarela confirmada, em Minas Gerais, de janeiro de 2017 a março de 2018.**

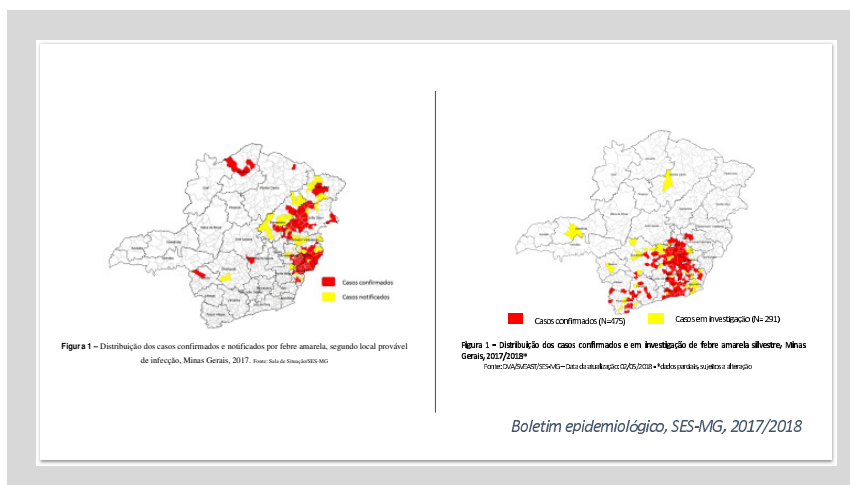
Variável	Mediana (n=229) (P25:P75)	Referência
Albumina	3,5 (2,0-4,6)	3,5 - 5,2
ALT (UI/L)	1.000 (66-10.657)	< 41
Amilase (UI/mL)	100 (30-1.051)	28 a 100
AST (UI/L)	931 (55-27.160)	< 40
Bicarbonato (mmol/L)	23 (5,0-31)	22 - 26
Bilirrubina direta	0,65 (1,0-20,7)	0,00 a 0,30
Bilirrubina indireta	0,3 (0,0-2,1)	0,20 a 0,80
Bilirrubina total (mg/dL)	1,0 (0,2-21,3)	0,20 a 1,10
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,2-18,8)	0,7 a 1,3
Desidrogenase láctica (U/L)	2.817,5 (540-135.000)	135 - 225
Fibrinogênio (mg/dL)	143 (39-297)	200 a 400
Hemoglobina (g/dL)	14,65 (7,2-21,5)	13.3 - 16.5
Lactato (mmol/L)	1,2 (0,6-12)	0,7 a 2,1
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	2.900 (800-25.000)	3.650 - 8.120
Lipase (UI/mL)	257 (18-15.982)	< 60
pH	7,41 (7,20-7,51)	7,35-7,45
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	90.000 (15.400-231.000)	151.000 a 304.000
Potássio (mEq/L)	3,9 (2,4-6,3)	3,5 - 5,1
Proteína C Reativa (mg/dL)	8,5 (0,0-83)	< 1
PTTa	30,8 (13,5-106)	25,4-33,4
RNI	1,02 (0,95-18)	1
Sódio (mEq/L)	140 (130-153)	136 a 145
Ureia (mg/dL)	30,5 (4,7-247,5)	< 50

Fonte: A autora

### Discussão

Trata-se de um surto silvestre ocorrido por um longo período, de 2017 a 2018, sendo que, em 2018, os casos da doença distribuíram-se geograficamente mais próximos à região metropolitana da capital do Estado, Belo Horizonte, que dispõe de maiores recursos para o tratamento de doentes graves (Figura 1). Ademais, provavelmente houve uma curva de aprendizado das equipes médicas de um ano para o outro. Assim, infere-se que tenha havido uma diferença na evolução clínica da coorte de 2017, em relação a 2018. Contudo, a confirmação dessa hipótese só seria possível através da estratificação dos casos de acordo com o ano de adoecimento.

**Figura 1 – Distribuição geográfica dos casos de febre amarela em Minas Gerais, 2017 e 2018**



Fonte: Boletim Epidemiológico, SES-MG de 02/05/2018; SES-MG, 2017b.

A casuística é majoritariamente composta por homens, trabalhadores e/ou residentes nas áreas rurais, em idade economicamente ativa, cuja morbimortalidade tem impactos socioeconômicos para as microrregiões afetadas. O vínculo epidemiológico com as regiões de mata associa-se com a circulação do vírus no Brasil através de ciclos silvestres.

A presença de comorbidades foi pequena, o que pode relacionar-se à maior frequência em homens jovens. Além disso, por se tratar de um contexto de surto, com atendimento dos pacientes em caráter emergencial, o registro em prontuário das comorbidades pode ter sido omitido, bem como de informações como encefalopatia, sangramento e ascite.

Considerando-se o status vacinal dos pacientes, apenas 70 (30,5%) tinham histórico de vacinação prévia para FA. Contudo, desse total, 65 (28%) se vacinaram em período inferior a 30 dias do início dos sintomas. De acordo com a Sociedade Brasileira de Imunologia, o intervalo mínimo para a produção de anticorpos neutralizantes após a imunização é de dez dias (SBIM, 2017). Dessa forma, esses pacientes provavelmente se imunizaram na fase de incubação da doença ou foram infectados dentro da janela de soroconversão após vacinação.

Seis pacientes (2,6%) apresentaram sepse, sendo mais frequente em indivíduos procedentes de outras instituições e já submetidos a procedimentos invasivos. Como definição, foi utilizado o critério clínico, de acordo com julgamento do médico assistente.

Os exames para avaliação de hepatite por outras causas infecciosas, como dengue e vírus A, B e C foram positivos em apenas 7 (2,8%) casos, de acordo com a Tabela 1. No entanto, um número muito baixo de pacientes foram testados, possivelmente por falhas na solicitação pelo médico assistente, ou escassez de recursos. Outra importante observação é a possibilidade de

reação cruzada entre dengue e FA, ambas doenças causadas por flavivírus, o que pode justificar a presença de IgM para dengue e NS1 reagentes (MONATH, 2001).

A taxa global de óbito foi de 20,5%, sendo choque refratário a principal causa de morte (80,8%). A mortalidade foi inferior àquela observada em outros estudos semelhantes (Tuboi *et al.*, 2007, Ho *et al.*, 2019).

Alguns pacientes foram submetidos a necropsia, realizada em outra instituição, não sendo possível acesso aos laudos.

Certos fatores podem ter contribuído para as diferentes taxas de mortalidade observadas. Em Minas Gerais, houve uma recomendação por parte da Secretaria de Saúde de que todos os casos suspeitos da doença, incluindo as formas leves, fossem conduzidos sob regime de internação. Nos demais estados, apenas casos moderados e graves, com maior chance de óbito, eram hospitalizados.

Ademais, o surto de FA nos outros estados ocorreu um ano após o de Minas Gerais. Dessa forma, houve um tempo maior para que a população pudesse ser vacinada. No entanto, a vacinação era contraindicada em pessoas com mais de 60 anos, o que pode ter contribuído para o adoecimento de muitos idosos. Alguns trabalhos sugerem que idade avançada seja um fator de risco para óbito (KALLAS *et al.* e Ribeiro *et al.*, 2019).

Com relação às alterações hematológicas observadas, a mediana de hemoglobina foi 14,5 g/dL, porém 17,9% dos pacientes apresentaram sangramento nas primeiras 24 horas. Tal evento sugere que as manifestações hemorrágicas graves provavelmente ocorreram tardiamente no curso da doença no grupo avaliado.

Um outro achado foi a presença de leucopenia leve, que provavelmente se deve à redução de linfócitos ocorrida em infecções virais agudas, como consequência da ação do interferon sobre a medula óssea (MONATH; BARRETT, 2003).

Observou-se também a presença de plaquetopenia, porém com contagem de plaquetas superior àquela encontrada em outras febres hemorrágicas virais, como na dengue, sugerindo não haver uma importante participação do consumo de plaquetas no quadro. Aliado a isso, estudos sugerem a existência de um prejuízo na produção de megacariócitos (MONATH; BARRETT, 2003).

O Fator V pode ser um marcador de insuficiência hepática, já que é sintetizado no fígado e possui meia-vida curta (STRAUSS, 2011). Contudo, no presente estudo, foi dosado em apenas 31 pacientes, devido a não disponibilidade no laboratório. Em recente estudo de São Paulo,

fator V < 56,5% associou-se a maior chance de óbito por FA. (CASADIO *et al.*, 2019). Entretanto, devido ao número limitado de resultados, essa variável não foi analisada aqui.

A elevação significativa de transaminases (>1.000 UI/L) foi superior à encontrada em estudos semelhantes (KALLAS *et al.*, 2019; TUBOI *et al.*, 2007). A elevação de AST foi superior à de ALT entre os óbitos, o que pode sinalizar o acometimento concomitante de outros órgãos como baço, coração, rins, intestinos e pâncreas, cuja injúria também contribui para a elevação desse marcador (CASADIO *et. al.*, 2019).

O valor de bilirrubina total (1,2 mg/dL) foi consideravelmente menor, tanto em proporção à elevação de transaminases, como em comparação aos valores de bilirrubina nos demais estudos. É possível que algumas células hepáticas sejam mais vulneráveis à ação necroapoptótica do vírus, como os hepatócitos (MACIEL *et al.*, 2018), o que pode explicar as diferenças encontradas.

O valor sérico de lipase elevou-se mais de seis vezes em relação ao limite superior da normalidade (307 UI/mL), achado que pode ser um espectro das manifestações hemorrágicas e disfunções circulatórias presentes nos casos graves. Em trabalho de São Paulo, 58% dos pacientes apresentaram diagnóstico de pancreatite aguda (HO *et al.*, 2019). Entretanto, aqui não houve correlação com pancreatite estabelecida por imagem, devido à indisponibilidade de tomógrafo no serviço. Ressalta-se que em estudo de Casadio (2019), lipase superior a 147,5 UI/mL associou-se a maior chance de óbito.

Dentre os marcadores bioquímicos de função renal, os níveis séricos de ureia e creatinina estavam dentro do valor de referência (29,9 e 0,9 mg/dL, respectivamente). Contudo, entre os pacientes que foram a óbito, essas variáveis estavam bastante aumentadas (83,3 e 4,0 mg/dL, respectivamente). Por tratar-se de uma análise das primeiras 24 horas da admissão, é possível que a disfunção renal seja um evento tardio na evolução da doença. Postula-se que a injúria renal é um achado nos casos graves, provavelmente associado à baixa perfusão tecidual, como também à injúria direta ao órgão, causada pelo vírus (MONATH; BARRETT, 2003).

Em suma, além dos fatores classicamente associados à mortalidade (transaminases e bilirrubina), outras variáveis, como idade, RNI, fator V, lipase e creatinina, também parecem estar relacionadas ao óbito (CASADIO *et al.*, 2019; KALLAS, *et al.*, 2019; RIBEIRO, *et al.*, 2018; ESCOSTEGUY, *et al.*, 2019).

## Conclusão

A casuística aponta que homens de meia-idade, moradores ou trabalhadores em áreas rurais, não vacinados, estão particularmente sob maior risco de adoecimento por FA no Brasil. A maioria dos pacientes apresentaram à admissão valores normais de hemoglobina, RNI, bilirrubina e creatinina. Destaca-se a significativa elevação de transaminases, quando comparada aos valores de bilirrubina, sugerindo a existência de células hepáticas alvo da destruição pelo vírus. Por fim, ressaltamos a subnotificação da ocorrência de pancreatite.

Desse grupo de pacientes, 47 (20,5 %) morreram 6 dias após internação. A mortalidade foi inferior à encontrada em outras publicações, dentre outras causas, pela predominância de homens jovens, com formas leves da doença.

Devido à sua natureza retrospectiva observacional, o trabalho apresenta algumas limitações. Várias informações, como status vacinal, comorbidades, alterações no exame físico, foram omitidas nos registros em prontuário, provavelmente devido ao atendimento em caráter de urgência (surto), em que a assistência é privilegiada, em detrimento do registro. A avaliação laboratorial em alguns pacientes foi incompleta, particularmente de parâmetros como lipase, amilase, fator V e sorologias para outras febres hemorrágicas. Outra limitação foi a ausência de informação sobre carga viral, principalmente nos pacientes que evoluíram com a forma grave da doença, uma vez que trabalho anterior recente sugere uma correlação entre viremia e gravidade da doença (KALLAS *et al.*, 2019).

Por fim, outro viés foi o período de observação longo (2 anos), quando podem ter ocorrido mudanças no perfil demográfico da população, na dinâmica viral-vetorial, e no aprendizado científico sobre o manejo da FA.

## **ANEXO D – Artigo 2 – Avaliação de fatores de risco para mortalidade por FA e construção de modelo preditivo**

### **Introdução**

A febre amarela (FA) no Brasil é uma doença sazonal, com surtos que ocorrem com periodicidade irregular, como o ocorrido nos anos de 2017 e 2018, relacionados à circulação silvestre do vírus (SES-SP, 2023). Trata-se de uma enfermidade infecciosa febril aguda, com elevada mortalidade nos casos graves (MONATH, 2001).

O epicentro da maior epidemia já registrada no país, entre os anos de 2016 e 2019, foi a região sudeste, particularmente os estados de Minas Gerais e São Paulo, quando foram notificados 3.242 casos suspeitos de FA em Minas (TABNET, 2022).

Ainda há uma lacuna de conhecimento sobre os fatores de risco associados a óbito, a despeito da existência de algumas publicações sobre o tema. A elevação de transaminases é classicamente associada a maior mortalidade, contudo, estudos recentes apontam que idade, bilirrubina, creatinina e RNI possam ser marcadores de gravidade (Tuboi *et al.*, 2007; Ávila *et al.*, 2020; Ribeiro *et al.*, 2019).

O objetivo deste estudo é determinar os fatores de risco associados ao desfecho insuficiência hepática aguda e mortalidade dos pacientes com FA, e obter um modelo matemático para estimar a gravidade e probabilidade de óbito.

### **Materiais e métodos**

Trata-se de estudo observacional de coorte retrospectivo, realizado em pacientes diagnosticados com FA, hospitalizados em serviço de referência na cidade de Belo Horizonte, em Minas Gerais/Brasil, com idade superior a 18 anos, quadro sugestivo e com confirmação laboratorial, (sorologia IgM, isolamento viral e/ou RT-PCR), internados Enfermaria ou Unidade de Terapia Intensiva (UTI), no referido período.

A coleta de dados foi realizada por meio de consulta ao prontuário eletrônico, desde a admissão até o 7º dia de internação, ou antes, em caso de alta ou óbito.

As variáveis qualitativas foram apresentadas por frequências absolutas e relativas, e as quantitativas, pela mediana. Para avaliação de associação entre variáveis qualitativas, foram utilizados os testes Qui-Quadrado e Exato de Fisher. A comparação de variáveis quantitativas foi realizada por meio do Teste U de Mann-Whitney.

Para a análise multivariada, foi empregado o método de regressão logística binária, tendo como variável dependente o desfecho para óbito, e como preditores, parâmetros laboratoriais com significância estatística na análise univariada ( $p < 0,05$ ). Previamente à análise, os preditores foram normalizados para valores entre zero e um (menor e maior valor do preditor, respectivamente). Os dados foram processados com o software SPSS versão 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp).

### **Resultados**

Um total de 273 pacientes foram incluídos, sendo 237 com confirmação laboratorial da infecção por RT-PCR e 102 por sorologia (IgM). Excluíram-se 44 pacientes, a saber, aqueles que receberam tratamento experimental com sofosbuvir ( $n=28$ ) ou plasmaférese ( $n=5$ ), e os óbitos ocorridos com menos de 24 horas ( $n=11$ ), totalizando 229 pacientes observados nas primeiras 24 horas de hospitalização.

De acordo com a Tabela 1, 197 (86%) pacientes eram do sexo masculino, e a mediana de idade foi de 46 anos.

A mediana do tempo entre o início dos sintomas e a internação foi de quatro dias, e do tempo de internação, seis dias.

Com relação aos desfechos analisados, a mortalidade global foi de 20,5% ( $n=47$ ), sendo que a principal causa de óbito foi choque refratário, que ocorreu em 38 casos (80,8%). Em 94 pacientes (41%), foi necessária internação em UTI, e aproximadamente metade desses pacientes precisaram de ventilação mecânica e aminas vasoativas ( $n=48$ , 21%). Hemodiálise e transfusão de hemocomponentes foram realizadas em 26 (11,4%) e 64 (27,9%) pacientes, respectivamente, sendo que plasma foi o principal hemocomponente administrado ( $n=49$ , 21,4%).

**Tabela 1 – Evolução clínica de 229 pacientes hospitalizados por febre amarela confirmada, em Minas Gerais, de janeiro de 2017 a março de 2018.**

<b>Características</b>	<b>n (%)</b>	<b>Mediana (IQR)</b>
Homens	197(86,0%)	
Idade (anos)		46 (18,0 – 82,0)
Internação CTI	94 (41,0%)	
Tempo início sintomas/admissão hospitalar (dias)		4,0 (0-40)
Tempo internação (dias)		6 (0-67)
Óbitos	47 (20,5%)	
Choque hemorrágico	38 (80,8%)	
VM	48 (21,0%)	
Aminas	48 (21,0%)	
Diálise	26 (11,4%)	
Transfusão (24hs)	64 (27,9%)	
Plaquetas	25 (10,9%)	
Plasma	49 (21,4%)	
Crioprecipitado	19 (8,3%)	
Hemácias	4 (1,7%)	
Ascite (24hs)	3 (1,3%)	
Encefalopatia (24hs)	46 (20,1%)	
Sangramento (24hs)	41 (17,9%)	
Sepse (24hs)	6 (2,6%)	

Fonte: A autora

Na análise univariada, todas as variáveis laboratoriais das primeiras 24 horas de internação associaram-se significativamente com óbito, excetuando-se hemoglobina, glicose e sódio (Tabela 2).

Para o modelo estatístico, foi realizada uma regressão logística, utilizando as variáveis sexo e idade, e alguns parâmetros laboratoriais, com resultado para o maior número de pacientes e que melhor se correlacionavam às disfunções orgânicas esperadas na FA: LDH, lactato e RNI nas primeiras 24 horas de internação, e plaquetas, leucócitos, creatinina, bilirrubina direta e AST após 36 a 48 horas (Tabela 3).

**Tabela 2 – Avaliação da associação entre óbito e os parâmetros laboratoriais nas primeiras 24 horas. (continua)**

Variáveis	Óbito		p
	Não	Sim	
<b>Hemoglobina</b>			
Nº de casos	137	34	0,988***
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	14,4 (13,3; 15,7)	14,6 (13,3; 15,8)	
<b>Plaquetas</b>			
Nº de casos	137	34	<b>0,005***</b>
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	92.000 (64.000; 126.500)	70.000 (44.750; 93.000)	
<b>Leucócitos</b>			
Nº de casos	137	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	2.900 (2.100; 4.250)	4.350 (3.250; 7.725)	
<b>Neutrófilos</b>			
Nº de casos	137	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	1.458 (924; 2.161)	3.318 (2.292; 6.180,5)	
<b>Linfócitos</b>			
Nº de casos	137	34	<b>0,006***</b>
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	999 (648,5; 1507)	713 (535,5; 1.089,8)	
<b>RNI</b>			
Nº de casos	137	33	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	1 (1; 1,2)	1,9 (1,5; 3,4)	
<b>PTT</b>			
Nº de casos	133	32	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	28 (24; 36,4)	46,7 (38,9; 69,3)	
<b>Albumina</b>			
Nº de casos	133	33	<b>0,001***</b>
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	3,4 (3,1; 3,8)	3 (2,5; 3,4)	
<b>AST</b>			
Nº de casos	137	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	728 (294; 2.198)	11.985 (6.911,8; 14.857,8)	
<b>ALT</b>			
Nº de casos	137	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	827 (348; 1.785,5)	4.933,5 (3.375; 7.250)	
<b>Bilirrubina total</b>			
Nº de casos	135	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	0,9 (0,5; 2,4)	6,2 (3,8; 8)	
<b>Bilirrubina direta</b>			
Nº de casos	135	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	0,6 (0,4; 1,6)	5,5 (3; 7,4)	
<b>Bilirrubina indireta</b>			
Nº de casos	134	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	0,3 (0,1; 0,5)	0,7 (0,5; 1,1)	

**Tabela 2 – Avaliação da associação entre óbito e os parâmetros laboratoriais nas primeiras 24 horas. (conclusão)**

Variáveis	Óbito		p
	Não	Sim	
<b>Glicose</b>			
Nº de casos	87	16	0,976***
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	100 (87; 125)	113,5 (88,8; 124,5)	
<b>Lactato</b>			
Nº de casos	133	32	< 0,001***
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	1,1 (0,9; 1,4)	3 (1,9; 5,5)	
<b>Ureia</b>			
Nº de casos	137	34	< 0,001***
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	26,3 (20,3; 37,6)	79,8 (42,1; 105)	
<b>Creatinina</b>			
Nº de casos	137	34	0,001***
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	0,8 (0,7; 1)	3,1 (1,1; 5,1)	
<b>Sódio</b>			
Nº de casos	136	34	0,963***
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	141 (138; 143)	141 (138; 144)	
<b>Potássio</b>			
Nº de casos	133	34	0,026***
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	3,8 (3,6; 4,2)	4,7 (3,9; 5,3)	
<b>PCR</b>			
Nº de casos	134	34	0,002***
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	7 (4; 16)	17,5 (10,8; 30,3)	

Fonte: A autora

Nota: as probabilidades de significância referem-se ao teste Mann-Whitney (\*\*\*)

**Tabela 3 - Avaliação da associação entre óbito e os parâmetros laboratoriais após 36-48 horas.**

Variáveis	Óbito		p
	Não	Sim	
<b>Hemoglobina</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P25; P75)	14,2 (13,1; 15,2)	11,9 (9,3; 13,9)	
<b>Plaquetas</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P25; P75)	88.000 (62.000; 129.000)	46.000 (33.000; 73.500)	
<b>Leucócitos</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P25; P75)	3.450 (2.525; 5.200)	5.500 (4.050; 9.975)	
<b>Neutrófilos</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P25; P75)	1.533 (1.003,5; 2.315)	3690 (2.453,5; 6.236)	
<b>Linfócitos</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P25; P75)	1.431 (991,5; 2.037)	928 (729; 1.671,5)	
<b>AST</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P25; P75)	503,5 (193,5; 1.626,5)	8.681,5 (5.457,8; 14.356,3)	
<b>ALT</b>			
Nº de casos	140	34	<b>&lt; 0,001***</b>
Mediana (P25; P75)	642 (329,5; 1.381)	3.205,5 (1.894,3; 5.239,8)	

Fonte: A autora

Nota: as probabilidades de significância referem-se ao teste Mann-Whitney (\*\*\*)

Para as variáveis laboratoriais, identificou-se um ponto de corte baseado na curva ROC, de acordo com parâmetros clínicos e biológicos.

A partir do resultado do modelo inicial, foi realizada uma redução das variáveis utilizando o método *Backward*. (Tabela 4). Os resultados mostraram que idade avançada, AST > 2.980 UI/L, lactato > 1,55 mg/dL, bilirrubina direta >= 2,9 mg/dL e creatinina >= a 1,5 mg/dL proporcionaram um aumento na probabilidade evolução ao óbito (Gráficos 1 e 2).

**Tabela 4 - Fatores associados ao óbito – Modelo de regressão logística.**

Variáveis	Modelo inicial			Modelo final		
	$\beta$	OR (IC <sub>95%</sub> )	p	$\beta$	OR (IC <sub>95%</sub> )	p
Sexo						
Masculino	1,27	3,5 (0,7; 17,1)	0,115			
Idade	0,32	1,4 (0,1; 25,5)	0,833			
36-48 horas						
Plaquetas	0,41	1,5 (0,3; 7,7)	0,626			
Leucócitos	1,17	3,2 (0,7; 15,1)	0,140	1,38	4,0 (1,1; 14,8)	<b>0,040</b>
AST	2,01	7,5 (1,2; 48,2)	<b>0,034</b>	2,87	17,7 (3,7; 84,8)	<b>&lt;0,001</b>
Bilirrubina						
direta	1,04	2,8 (0,4; 17,9)	0,272			
24 horas						
LDH	1,33	3,8 (0,6; 23,4)	0,151	1,88	6,5 (1,4; 30,6)	<b>0,017</b>
Lactato	2,03	7,6 (1,7; 34,5)	<b>0,008</b>	2,16	8,7 (2,2; 34,4)	<b>0,002</b>
RNI	0,79	2,2 (0,3; 14,7)	0,416			

Fonte: A autora

Nota: Teste de Hosmer e Lemeshow → Modelo final (0,758)

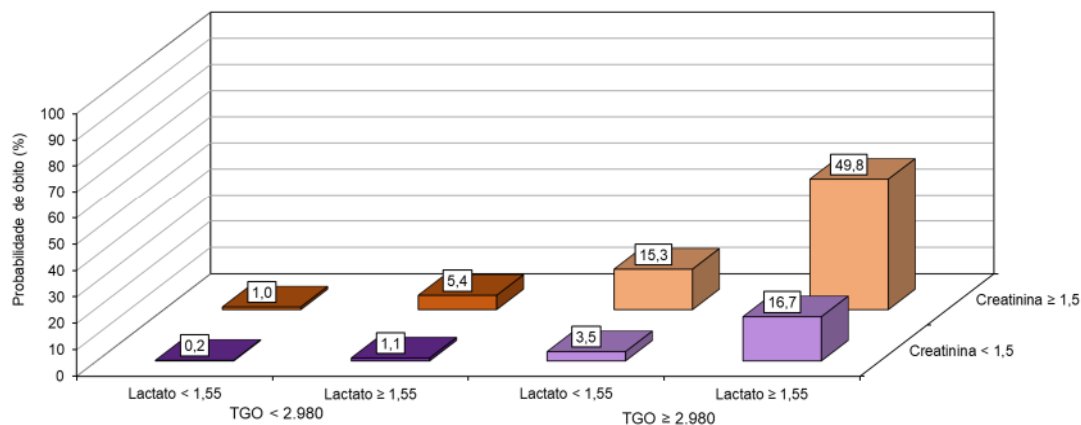
Pseudo R2 → Modelo final (72,2%)

Medidas de acuidade → Modelo final (S = 79,4%; E = 96,4%; VPP = 84,4%; VPN = 95,1%)

A partir do modelo obtido, a estimativa da probabilidade de óbito utiliza a fórmula a seguir, cujos valores foram dicotomizados em zero ou um, conforme os pontos de corte estabelecidos para cada variável (AST 2.980 UI/dL, Bilirrubina direta 2,9 mg/dL, creatinina 1,5 mg/dL, lactato mg/dL1,550):

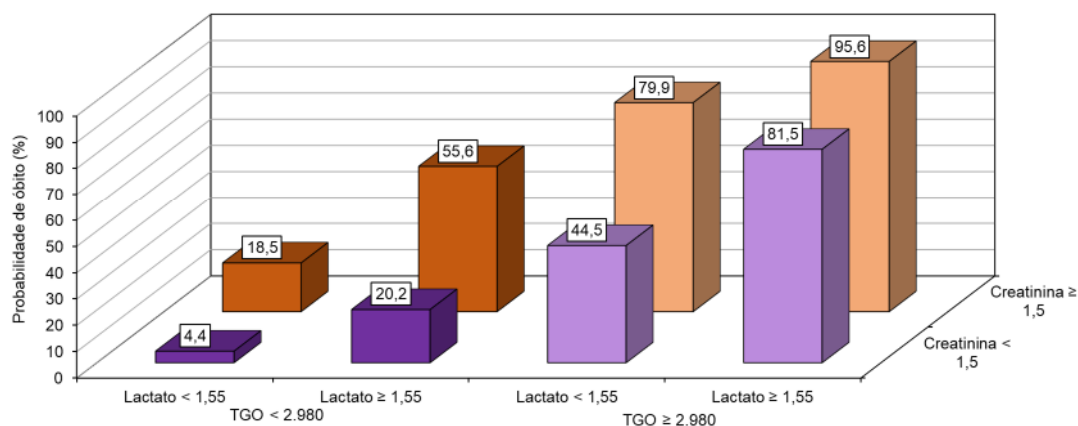
$$\frac{e^{-9,92+2,86 \times TGO(36-48h)+1,69 \times Bilirrubina\ direta(36-48h)+1,60 \times Creatinina(36-48\ h)+1,71 \times Lactato(24h)}}{1 + e^{-9,92+2,86 \times TGO(36-48h)+1,69 \times Bilirrubina\ direta(36-48h)+1,60 \times Creatinina(36-48\ h)+1,71 \times Lactato(24h)}} \times 100$$

**Gráfico 1 – Probabilidade de óbito de acordo com os resultados de lactato (24 horas) e AST e creatinina (36-48 horas), para pacientes com 40 anos com bilirrubina direta < 2,9 mg/dL**



Fonte: A autora

**Gráfico 2 – Probabilidade de óbito de acordo com os resultados de lactato (24 horas) e AST e creatinina (36-48 horas), para pacientes com 55 anos com bilirrubina direta ≥ 2,9mg/dL**



Fonte: A autora

## Discussão

Neste estudo, dos 273 pacientes avaliados, a maioria era composta por homens de meia idade. A mortalidade foi de 20,5%, inferior àquela observada em outros estudos do mesmo surto de 2017-2018 (CASADIO *et al*, 2019; HO *et al*, 2019; KALLAS *et al*, 2019; RIBEIRO *et al*, 2019; ESCOSTEGUY *et al.*, 2019). Essa diferença pode ser explicada, porque em Minas Gerais, houve uma recomendação por parte da Secretaria de Saúde de que todos os casos suspeitos da doença, incluindo as formas leves, fossem conduzidos sob regime de internação.

Nos demais estados, apenas casos moderados e graves, com maior chance de óbito, eram hospitalizados.

Na análise univariada, inúmeros parâmetros associaram-se a maior chance de óbito. No entanto, a análise multivariada revelou que lactato sérico (24 horas), além de AST, bilirrubina direta e creatinina (36 a 48 horas) estão mais associados a risco de óbito.

Os resultados mostraram que um paciente de 40 anos com os seguintes parâmetros laboratoriais: AST < 2.980 UI/L, lactato < 1,55 mg/dL, creatinina < 1,5 mg/dL e bilirrubina direta < 2,9 mg/dL tem menos de 0,5% de chance de evoluir a óbito. Por outro lado, em um paciente de 55 anos com valores de exames superiores aos apresentados, a probabilidade de óbito é de 84,3%.

Os níveis de transaminases e bilirrubina refletem a gravidade da hepatite, associada à insuficiência hepática aguda classicamente encontrada nesses doentes, com acometimento de outros órgãos como baço, coração, rins, intestinos e pâncreas, cuja injúria também contribui para a elevação de AST (CASADIO *et. al.*, 2019).

Embora a elevação de transaminases seja classicamente um marcador laboratorial de gravidade da doença, a rápida elevação de bilirrubina, e não seu valor absoluto, possuía valor prognóstico na FA (OPS, 1987). Contudo, dois trabalhos recentes sugerem que icterícia e bilirrubina direta aumentada estejam associados a maior risco de óbito (TUBOI *et al.*, 2007; KALLAS *et al.*, 2019). Destaca-se que os estudos mais antigos (OPS, 1987) se baseavam em séries de casos ocorridos em locais sem acesso à propedêutica laboratorial. Por outro lado, o presente trabalho descreve uma das maiores casuísticas mundiais, com muitos resultados laboratoriais seriados, o que pode explicar as diferentes conclusões encontradas.

A elevação de lactato aqui identificada pode ocorrer na presença de instabilidade hemodinâmica, pelo metabolismo anaeróbio, além de a própria falência hepática também contribuir para esse aumento, ao comprometer a sua depuração (COSTA *et al.*, 2020).

Um outro achado do presente estudo foi a presença de leucocitose entre os pacientes que morreram, fato descrito anteriormente em outro trabalho (KALLAS *et al.*, 2019). Tal evento provavelmente deve-se a uma neutrofilia que, por sua vez, reflete um aumento da atividade inflamatória por cascata de citocina. Alguns estudos sugerem uma participação indireta do vírus como *trigger* de uma resposta inflamatória disfuncional, semelhante à ocorrida na sepse, já que nos casos fatais de FA, são observadas elevações de interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF) alfa e de outros marcadores inflamatórios (MACIEL *et al.*, 2018).

A contribuição da carga viral na gravidade da doença ainda não está bem definida. Embora o trabalho de Kallas (2019) tenha descrito associação entre valor de viremia e óbito, em outras publicações, apesar de os níveis virais encontrados nos casos graves serem maiores, não há correlação significativamente estatística com aumento de mortalidade (CASADIO *et al.*, 2019). Diferenças na metodologia utilizada e no momento da coleta podem explicar essas divergências.

Em suma, com base em idade, lactato, AST, bilirrubina direta e creatinina é possível estimar a probabilidade de óbito por FA.

Por se tratar de exames de fácil e rápida execução, essa ferramenta pode ser incorporada aos critérios atuais para indicação de terapêuticas compassivas, ou mesmo na alocação de doentes mais graves em leitos de UTI.

Atualmente, não existe um critério mundialmente padronizado para o referenciamento de pacientes com falência hepática fulminante (FHF) ao transplante de fígado, mas os Critérios de *King's College* são amplamente utilizados para esse fim. (O'GRADY *et al.*, 1989). Considerando-se o pobre desempenho do escore na predição de mortalidade em pacientes criticamente enfermos, que possuem menores chances de sobreviver ao transplante hepático, sua utilização é limitada na FA, o que torna necessária a utilização de novos modelos, como o proposto neste trabalho.

O presente estudo, devido à sua natureza retrospectiva observacional, apresenta algumas limitações, como:

1. Várias informações como comorbidades e alterações no exame físico, foram omitidas nos registros em prontuário.
2. A avaliação laboratorial em alguns pacientes foi incompleta, particularmente de fator V, sorologias para outras febres hemorrágicas e carga viral. Isso provavelmente ocorreu devido a uma ausência inicial de padronização de condutas médicas ou indisponibilidade dos exames.
3. Período de condução do estudo longo, quando podem ter ocorrido mudanças no perfil demográfico da população, na dinâmica viral-vetorial, e no aprendizado científico sobre o manejo da FA de um ano para o outro.

Nessa casuística, entre as variáveis laboratoriais estudadas, elevações de idade, creatinina, bilirrubina direta, lactato e transaminases associaram-se a maior mortalidade. A partir de desses valores, é possível calcular a probabilidade de óbito nas primeiras 48 horas de internação.

Além de auxiliar na compreensão de aspectos ainda não elucidados da fisiopatologia da doença, o conhecimento desses fatores também pode ser útil no processo de decisão clínica durante a assistência a esses doentes.

Estudos posteriores são necessários, com validação da fórmula, naqueles pacientes com baixa ou alta probabilidade de óbito, ou através de escores já reconhecidos para a indicação de transplante e outras terapias compassivas na FHF.