

Declaração sobre Potenciais Conflitos de Interesse

Dr. Marco Aurélio Sáfadi CRM/SP 54792

De acordo com a Resolução 1931/2009 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, declaro que:

***Apresentações:* como palestrante convidado, participo dos eventos de: MSD, Sanofi-Pasteur, Pfizer, Novartis, Johnson & Johnson**

***Consultoria:* como membro de *advisory boards*, participo de reuniões com: GSK, MSD, Sanofi-Pasteur, Pfizer, Novartis, Takeda**

Não possuo ações de quaisquer destas companhias farmacêuticas.

Os meus pré-requisitos para participar destas atividades são a autonomia do pensamento científico, a independência de opiniões e a liberdade de expressão, aspectos que estas empresas respeitam.

Dengue, Febre Amarela e Chikungunya: O que há de novo?

Prof. Dr. Marco Aurélio P. Sáfyadi

Professor Adjunto de Pediatria da FCM da Santa Casa de São Paulo

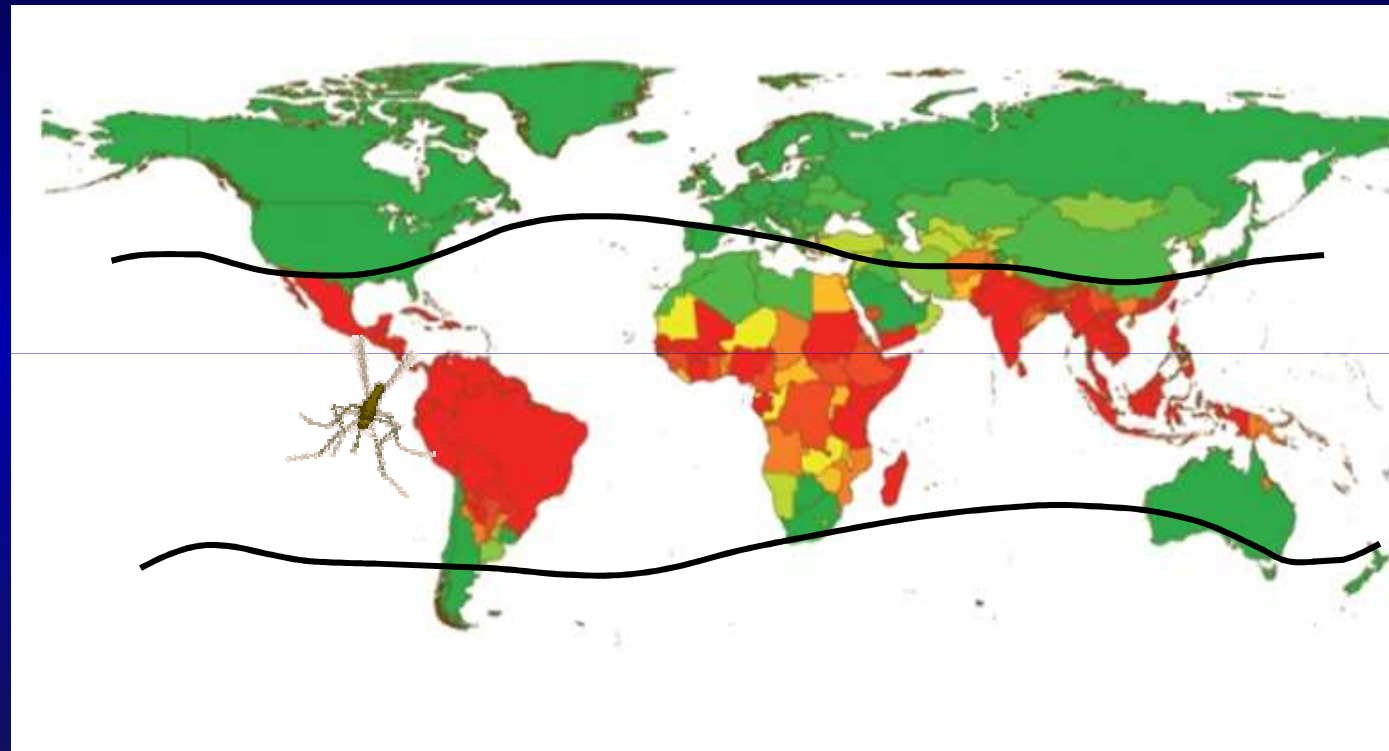
Presidente do Departamento de Infectologia da SBP

CERCA DE METADE DA POPULAÇÃO MUNDIAL VIVE EM REGIÕES ENDÊMICAS¹

CONSENSO DE EVIDÊNCIA GLOBAL: RISCO E FARDO DA DENGUE EM 2010²

Consenso de evidência

- Ausência completa
- Boa
- Moderada
- Fraca
- Indeterminável
- Fraca
- Moderada
- Boa
- Presença completa



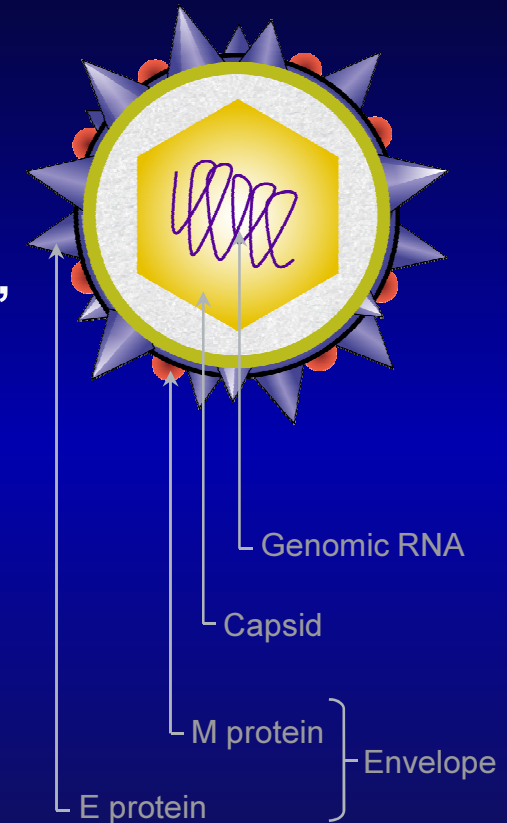
- Mais de 100 países endêmicos.¹
- Casos de dengue foram relatados em vários países e territórios não endêmicos.¹

*As linhas pretas indicam áreas de risco, definidas pelos limites geográficos nos hemisférios norte e sul para a sobrevivência durante todo o ano do *Aedes aegypti*.³

1. OMS. 2015. Ficha técnica sobre dengue. Bhatt. 2013. Nature. OMS. 2012. Sistemas de Informações Geográficas e Informações de Saúde Pública.

VÍRUS DENGUE

- Arbovirus da família dos *Flaviviridae* .
- Virus com envelope.
- Quatro vírus antigenicamente distintos DEN1, DEN2, DEN3 e DEN4
- RNA: de cadeia única, de orientação positiva.
- 3 proteínas estruturais.
 - (capside, pré-membrana, envelope)
 - 7 proteínas não-estruturais
 - NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b et NS5



Casos de dengue notificados e sorotipos circulantes no Brasil em 2016/2017

- Em 2016, foram reportados 1.500.080 casos. 642 óbitos
- Taxas de incidência:
SP: 4 casos/1000 hab.

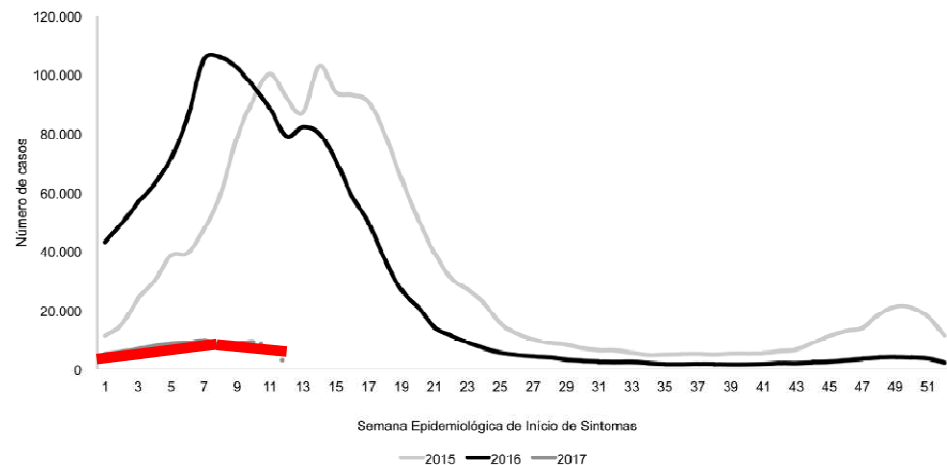
9.513 amostras +:

DENV-1

DENV-2

- 2017: 90.281 casos até a semana 12.
- 40 casos de dengue grave e 645 casos de dengue com sintomas graves até a semana 12.

Os números em 2017, de casos de dengue grave e de mortes, são aproximadamente 40 vezes menores que igual período de 2016!!



Distribuição de sorotipos circulantes. Brasil, 2016

Tabela 4 – Distribuição dos sorotipos virais da dengue confirmados em 2016, por região, Unidade da Federação* e Brasil

Região/ Unidade da Federação	Amostras enviadas (n)	Amostras positivas		Sorotipos confirmados (%)			
		n	%	DENV1	DENV2	DENV3	DENV4
Norte	813	212	26,1	87,3	0,9	0,0	11,8
Acre	6	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Amazonas	2	2	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0
Pará	313	9	2,9	77,8	22,2	0,0	0,0
Rondônia	263	180	68,4	97,8	0,0	0,0	2,2
Roraima	10	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tocantins	219	21	9,6	0,0	0,0	0,0	100,0
Nordeste	1.392	46	3,3	76,1	2,2	21,7	0,0
Alagoas	210	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Bahia	10	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ceará	159	34	21,4	97,1	2,9	0,0	0,0
Maranhão	10	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Paraíba	16	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Pernambuco	881	12	1,4	16,7	0,0	83,3	0,0
Piauí	5	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Rio Grande do Norte	89	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Sergipe	12	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Sudeste	3.082	864	28,0	93,1	6,3	0,3	0,3
Espírito Santo	285	59	20,7	100,0	0,0	0,0	0,0
Minas Gerais	964	371	38,5	97,3	1,6	0,8	0,3
Rio de Janeiro	395	53	13,4	100,0	0,0	0,0	0,0
São Paulo	1.438	381	26,5	86,9	12,6	0,0	0,5
Sul	759	268	35,3	99,3	0,4	0,4	0,0
Paraná	334	82	24,6	100,0	0,0	0,0	0,0
Rio Grande do Sul	412	177	43,0	98,9	0,6	0,6	0,0
Santa Catarina	13	9	69,2	100,0	0,0	0,0	0,0
Centro-Oeste	3.467	1.130	32,6	85,8	8,1	0,8	5,2
Distrito Federal	1.282	283	22,1	67,5	27,6	2,5	2,5
Goiás	1.089	257	23,6	76,3	4,7	0,8	18,3
Mato Grosso	496	186	37,5	98,9	1,1	0,0	0,0
Mato Grosso do Sul	600	404	67,3	98,8	0,0	0,0	1,2
Brasil	9.513	2.520	26,5	89,7	6,0	0,9	3,5

Fonte: Boletim epidemiológico Dengue/ SVS/ MS
Dados atualizados até Ago de 2016

Definição de caso suspeito de dengue

Pessoa que tenha estado nos últimos 14 dias em local com transmissão de dengue ou com presença de *Aedes Aegypti*, com febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e duas ou mais das seguintes manifestações:

- Náusea, vômitos
- Exantema
- Mialgias, artralgia
- Cefaleia, dor retroorbital
- Petéquias ou prova do laço positiva
- Leucopenia



Toda criança proveniente ou residente em área com transmissão de dengue, com quadro febril agudo, usualmente entre 2 a 7 dias, e sem foco de infecção aparente.



Prova do laço

- Insuflar o manguito até a média da P.A. sistólica e a diastólica, deixando:
 - 5 minutos adultos
 - 3 minutos em crianças
- Contar o número de petéquias em um quadrado de 2,5 cm de lado: positivo se:
 - > 20 em adultos
 - >10 em crianças



Características clínicas da dengue em crianças

Pode ser assintomática ou apresentar-se como uma síndrome febril clássica viral, ou com sinais e sintomas inespecíficos: adinamia, sonolência, recusa da alimentação e de líquidos, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas.

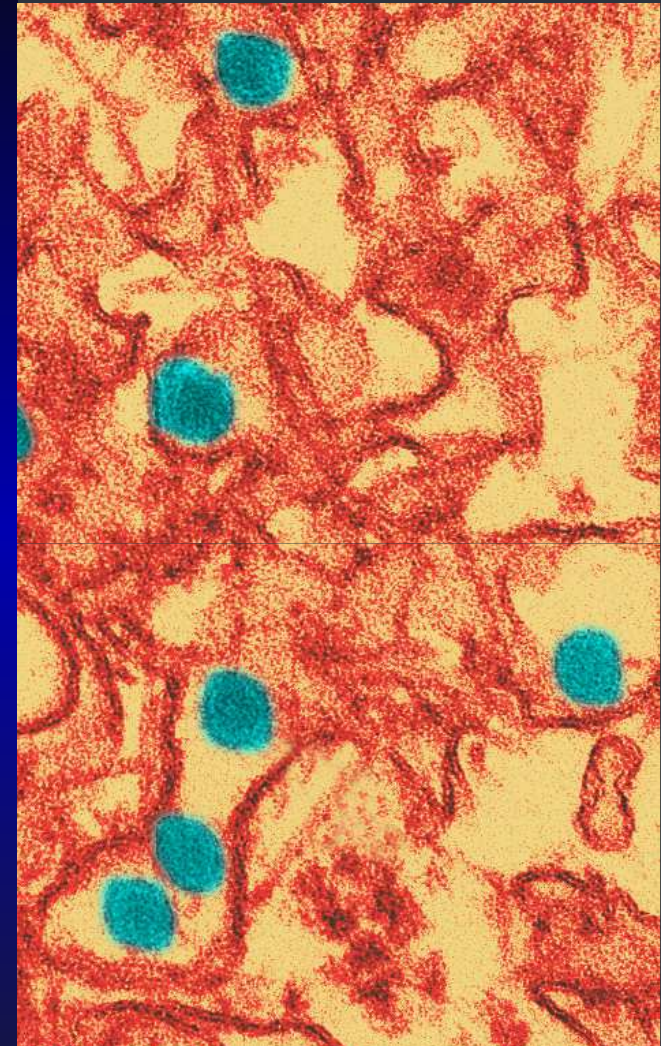
Nos < de 2 anos de idade os sinais e os sintomas de dor podem manifestar-se por choro persistente, adinamia e irritabilidade, podendo ser confundidos com outros quadros infecciosos febris, próprios da faixa etária.

O início da doença pode passar despercebido e o quadro grave ser identificado como a primeira manifestação clínica. O agravamento, em geral, é mais súbito do que ocorre no adulto, em que os sinais de alarme são mais facilmente detectados.

Diagnósticos diferenciais

Uma ampla variedade de doenças pode ter apresentações clínicas que caracterizem diagnósticos diferenciais

- Dengue
 - Zika
 - Chikungunya
 - Leptospirose
 - Malária
 - Rickettsia
 - Estreptococo do grupo A
 - Rubéola
 - Sarampo
- Parvovirus
 - Enterovirus
 - Adenovirus
 - Outros alfavirus (e.g., Mayaro, Ross River, Barmah Forest, O'nyong-nyong)



Manifestações Clínicas

Comparison of symptoms for dengue fever, chikungunya, and Zika.
Clinique comparée de la dengue, du chikungunya et du Zika.

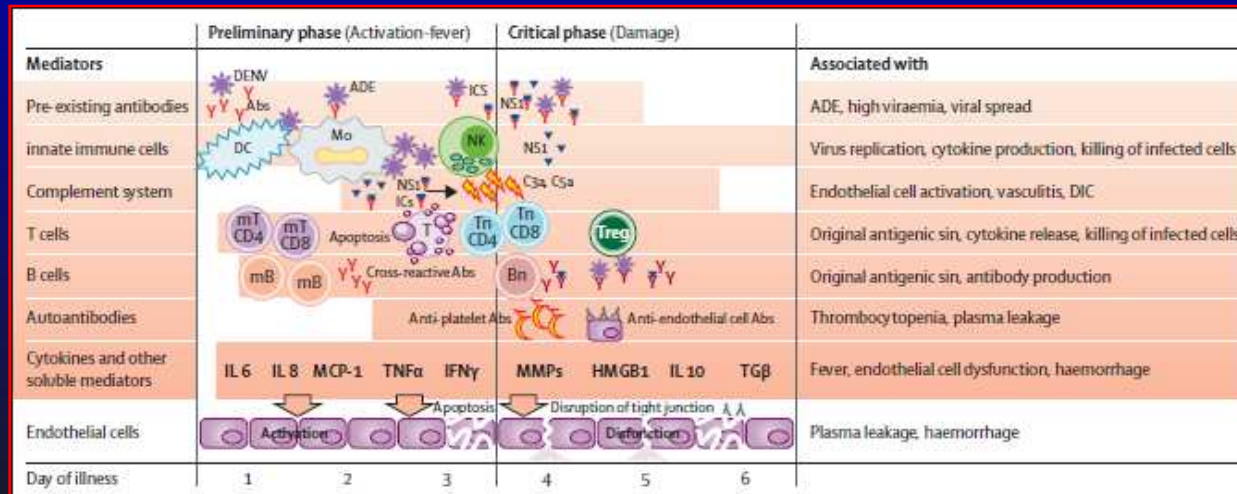
Symptoms	Dengue	Chikungunya	Zika
Fever	++++	+++	+++
Myalgia/arthralgia	+++	++++	++
Edema of extremities	0	0	++
Maculopapular rash	++	++	+++
Retro-orbital pain	++	+	++
Conjunctivitis	0	+	+++
Lymphadenopathies	++	++	+
Hepatomegaly	0	+++	0
Leukopenia/thrombopenia	+++	+++	0
Hemorrhage	+	0	0

Adapted from Halstead, et al. and from the Yap State Department of Health Services presentation.

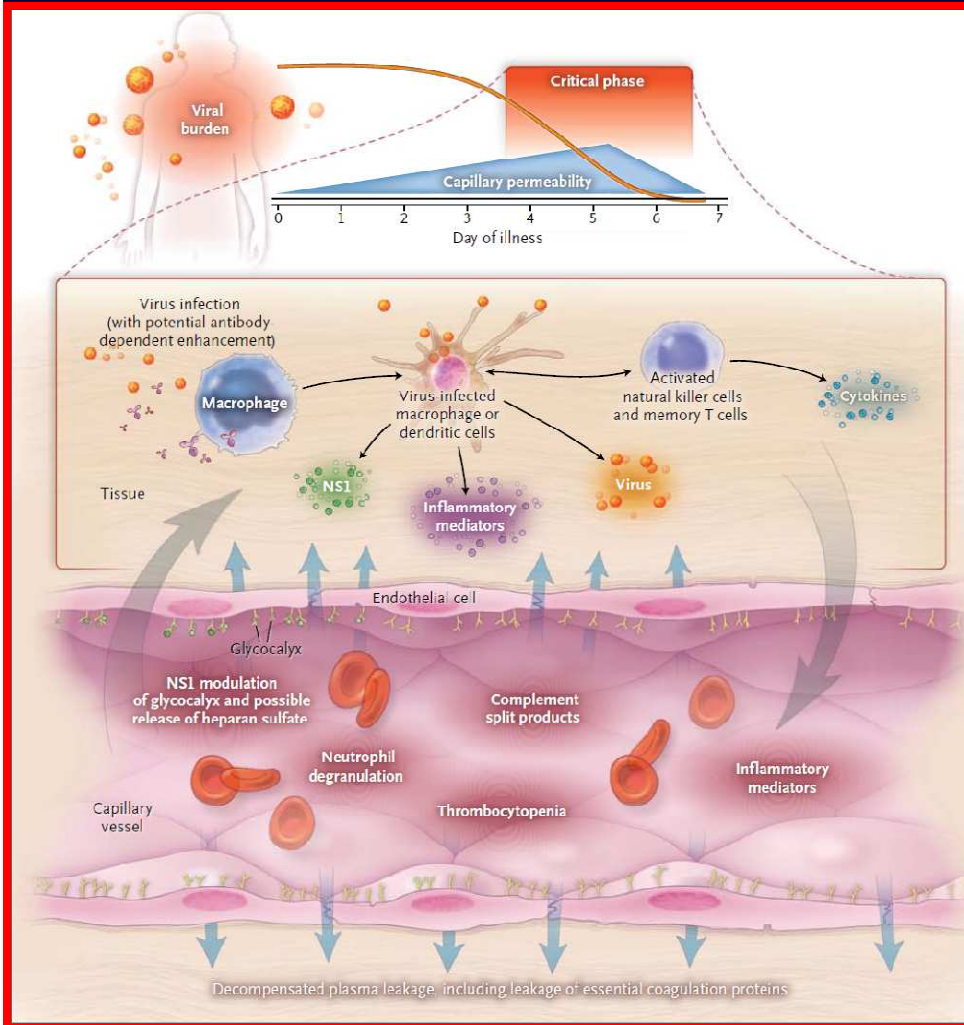
Patogênese da dengue grave

Multifatorial:

- Vírus – linhagens genéticas mais virulentas
- Hospedeiro: raça, sexo, idade, co-morbidades (asma, DM, hemoglobinopatias), presença de HLA
- Infecções secundárias
- Tempo de intervalo entre as infecções



Imunopatogênese da dengue grave em infecções secundárias



Em uma infecção secundária (ou em lactentes com AC maternos) a ADE otimiza a [] virêmica, com desencadeamento de proteínas de fase aguda, citoquinas, formação de imunocomplexos e produtos de degradação.

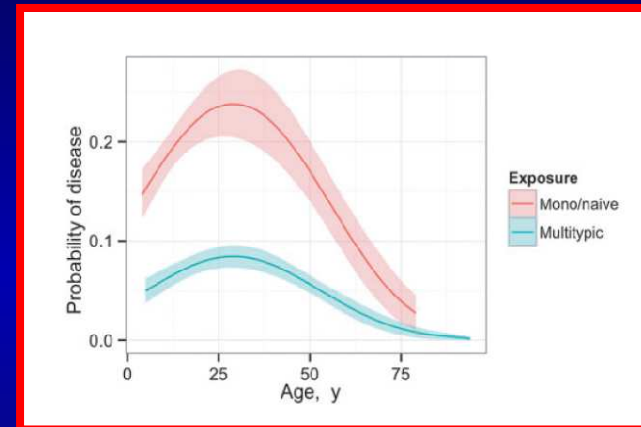
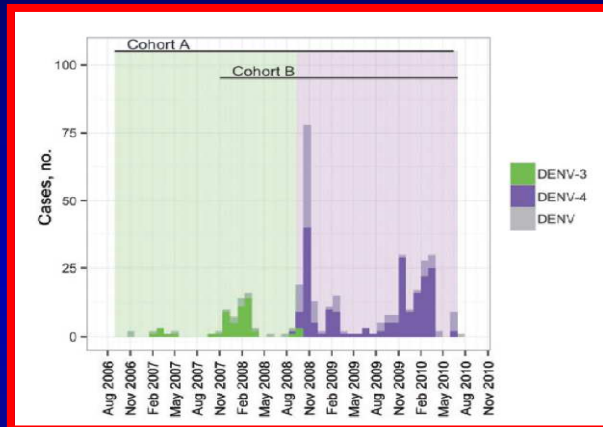
A ação dos linfócitos de memória exacerba esta reação.

Aumento na permeabilidade capilar.

Perda de proteínas da coagulação - coagulopatia

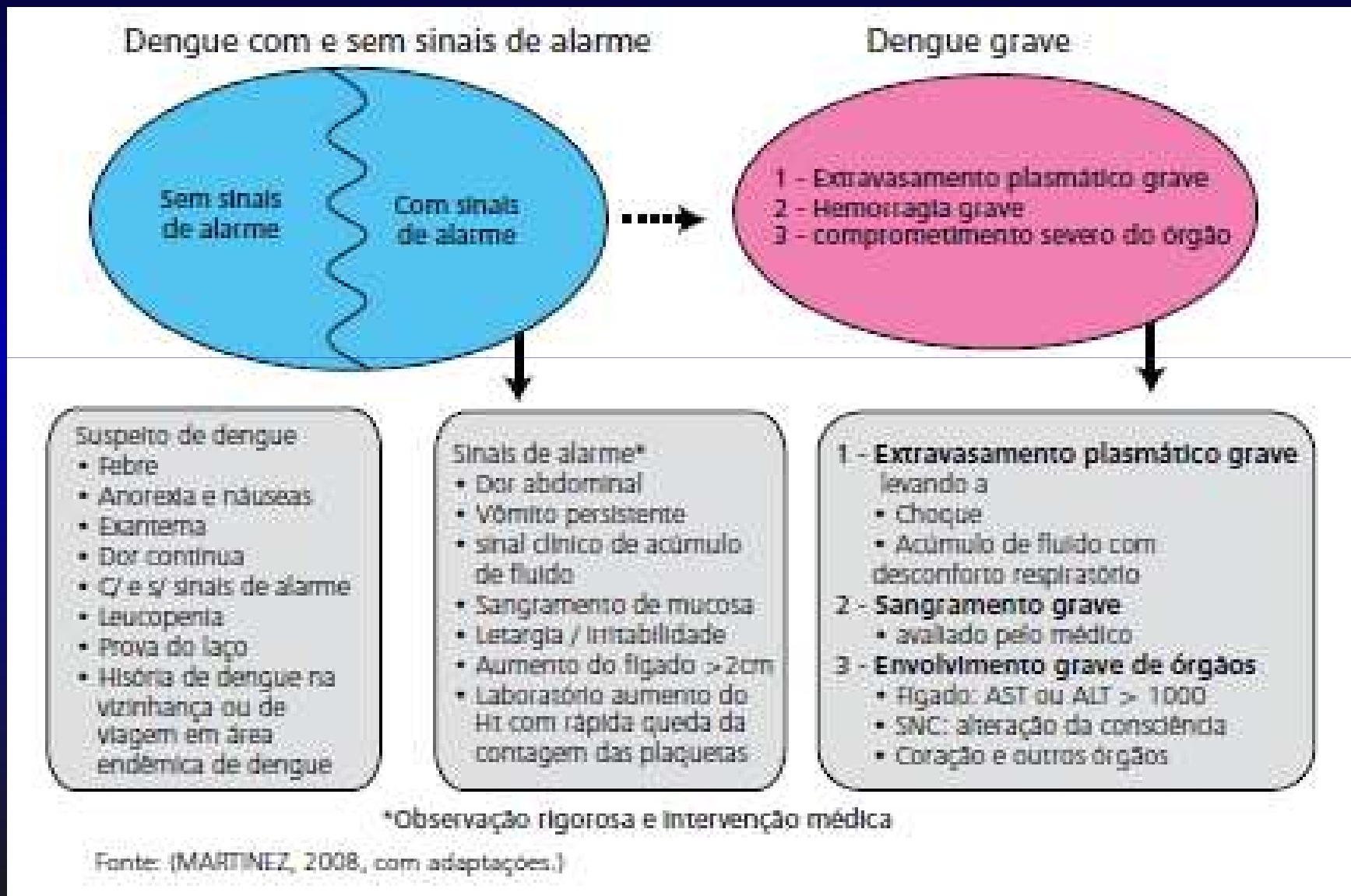
Reduced Risk of Disease During Postsecondary Dengue Virus Infections

Duas coortes de ~ 2.500 indivíduos com mais de 5 anos de idade foram seguidas por 5 anos (2006 – 2011), com coleta de sorologia e vigilância de episódios febris.

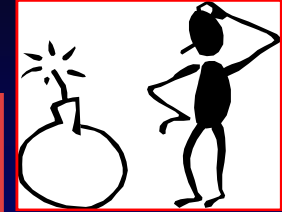


- A presença de anticorpos neutralizantes pré-existent propiciou proteção significativa (93% e 64%) contra doença em infecções pós-secundárias (3º ou 4º infecção).
- Não houve proteção contra infecção.

Nova classificação da Dengue (OMS, 2009)



Sinais de Alarme para Dengue



Sinais de Alarme:

- Dor abdominal intensa e contínua, ou dor à palpação do abdome;
- Vômitos persistentes;
- Presença de derrame cavitário;
- Sangramento de mucosas (gengivorragia e/ou epistaxe);
- Letargia ou irritabilidade;
- Hipotensão postural e/ou lipotímia;
- Hepatomegalia maior que 2cm;
- Aumento progressivo do hematócrito.



Quando os pacientes desenvolvem dengue grave?

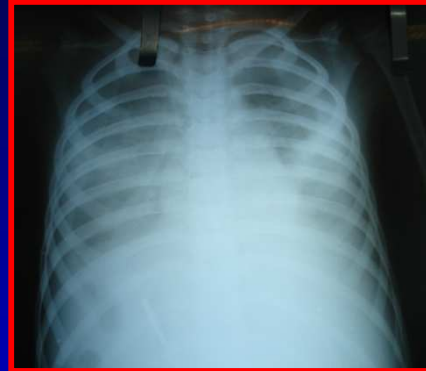
- 3 - 6 dias após início dos sintomas

Manifestações hemorrágicas de Dengue



Dengue grave

- Sinais de extravasamento plasmático grave



- Sinais de hemorragia grave



Alterações laboratoriais de acordo com as fases da Dengue

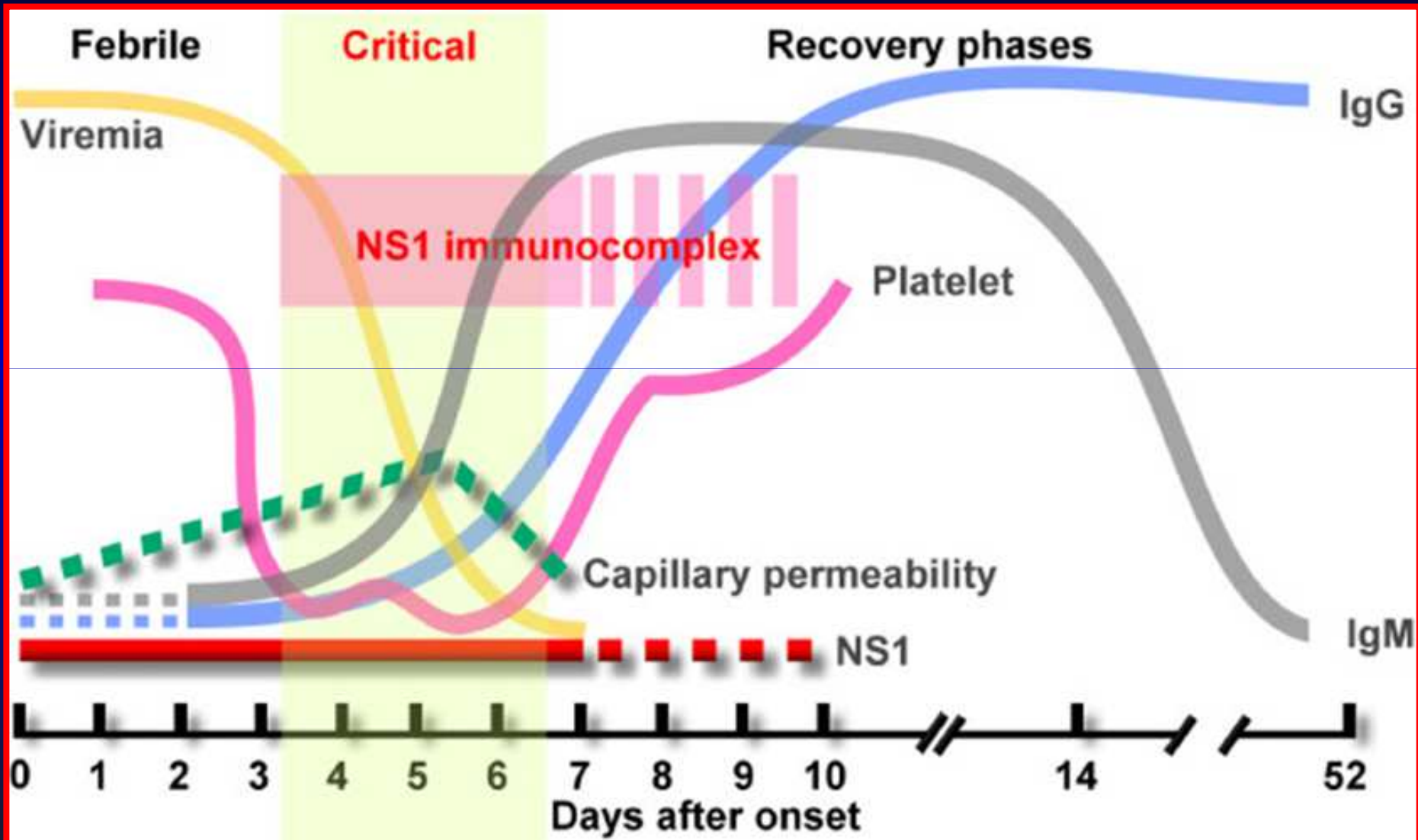


Table 3. Dengue diagnostics and sample characteristics

	Clinical sample	Diagnostic method	Methodology	Time to results
Virus detection and its components	Acute serum (1–5 days of fever) and necropsy tissues	Viral isolation	Mosquito or mosquito cell culture inoculation	One week or more
		Nucleic acid detection	RT-PCR and real time RT-PCR	1 or 2 days
		Antigen detection	NS1 Ag rapid tests	Minutes
			NS1 Ag ELISA	1 day
			Immuno-histochemistry	2–5 days
	Paired sera (acute serum from 1–5 days and second serum 15–21 days after)		ELISA	1–2 days
Serological response	Paired sera (acute serum from 1–5 days and second serum 15–21 days after)	IgM or IgG seroconversion	HIA	
			Neutralization Test	Minimum 7 days
	Serum after day 5 of fever	IgM detection (recent infection)	ELISA	1 or 2 days
			Rapid tests	Minutes
	IgG detection	IgG ELISA HIA	1 or 2 days	

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; HIA = haemagglutination inhibition assay; IgG = immunoglobulin G; IgM = immunoglobulin M; NS1 Ag = non-structural protein 1 antigen; RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction

Clinical Profile of Dengue Among Children According to Revised WHO Classification: Analysis of a 2012 Outbreak from Southern India

K. S. Sahana • R. Sujatha

Indian J Pediatr (February 2015) 82(2):109–113

Table 2 Frequency of clinical symptoms and signs according to types of dengue fever in percentage

	Dengue without warning signs (39)	Dengue with warning signs (22)	Severe dengue (20)	Total (out of 81)
Arthralgia	5.1	0	0	2.5
Myalgia	20.5	27.3	25.0	23.5
Headache	23.1	36.4	40.0	30.9
Pain abdomen	10.3	45.5	60.0	32.1
Vomiting	43.6	77.3	75.0	60.5
Rash	23.1	31.8	35.0	28.4
Bleeding manifestation	0	22.7	40.0	16
Facial puffiness	38.5	86.4	85	63.0
Ascites	10.3	77.3	90	48.1
Pleural effusion	2.6	72.7	75.0	39.5
Hepatomegaly	23.1	77.3	80.0	51.9
Petechiae	0	27.3	30.0	14.8

- Artralgia e mialgia foram relativamente menos comuns em crianças comparado aos adultos, que apresentaram dor abdominal (32.5 %) e vômitos (60.5 %) como os sintomas mais comuns em dengue grave, ($p < 0.001$)

Tratamento

Critérios de internação hospitalar

- Presença de sinais de alarme ou de choque, sangramento grave ou comprometimento grave de órgão (grupos C e D).
- Recusa na ingestão de alimentos e líquidos.
- Comprometimento respiratório: dor torácica, dificuldade respiratória, diminuição do murmúrio vesicular ou outros sinais de gravidade.
- Impossibilidade de seguimento ou retorno a unidade de saúde.
- Comorbidades descompensadas como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, uso de dicumarínicos, crise asmática etc.
- Outras situações a critério clínico.

Risk factors associated with death in Brazilian children with severe dengue: a case-control study

Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco,^{I,II} Expedito José de Albuquerque Luna,^{II} Leônidas Lopes

Hemoptise foi o principal fator de risco para morte. Epistaxis e vômitos persistentes foram também associados à morte em crianças com dengue grave

Table 2 - Association between clinical characteristics and death in children with severe dengue.

Signs and symptoms	Cases N (%)	Controls N (%)	Odds ratio	95% CI	p-value
Cold extremities	8/17 (47.1)	14/77 (18.2)	4.00	1.31-12.19	0.015
Cyanosis	10/17 (58.8)	17/77 (22.1)	5.04	1.67-15.24	0.004
Dehydration	14/15 (93.3)	53/77 (68.8)	6.34	0.79-51.01	0.083
Dyspnea	11/17 (64.7)	36/77 (46.7)	2.09	0.70-6.21	0.186
Edema	8/17 (47.1)	47/77 (61.0)	0.57	0.20-1.63	0.293
Lethargy	13/17 (76.5)	36/77 (46.7)	3.70	1.11-12.37	0.034
Persistent vomiting	7/17 (41.2)	11/77 (14.3)	4.20	1.32-13.37	0.015
Prostration	11/17 (64.7)	9/77 (11.7)	13.85	4.12-46.62	<0.001
Restlessness	6/17 (35.3)	13/77 (16.9)	2.68	0.84-8.56	0.095
Shock	18/18 (100.0)	77/77 (100.0)	NC ^a	NC	NC
Bleeding (any kind)	15/18 (83.3)	77/77 (100.0)	NC	NC	NC
Ecchymoses	6/18 (33.3)	13/77 (16.9)	2.46	0.78-7.75	0.124
Epistaxis	5/17 (29.4)	7/77 (9.1)	4.17	1.13-15.3	0.032
Gastrointestinal bleeding	14/18 (77.8)	41/77 (53.3)	3.07	0.93-10.18	0.066
Gum bleeding	1/17 (5.9)	10/77 (13.0)	0.42	0.05-3.51	0.422
Hemoptysis	4/17 (23.5)	1/77 (1.3)	23.38	2.42-226.1	0.006
Petechiae	6/18 (33.3)	54/77 (70.1)	0.21	0.07-0.64	0.006
Positive tourniquet test	1/3 (33.3)	15/31 (48.4)	0.53	0.04-6.51	0.622

^aNC=not calculated.

Is Diabetes a Risk Factor for a Severe Clinical Presentation of Dengue? - Review and Meta-analysis

A presença de DM associou-se a maior risco de formas graves de dengue

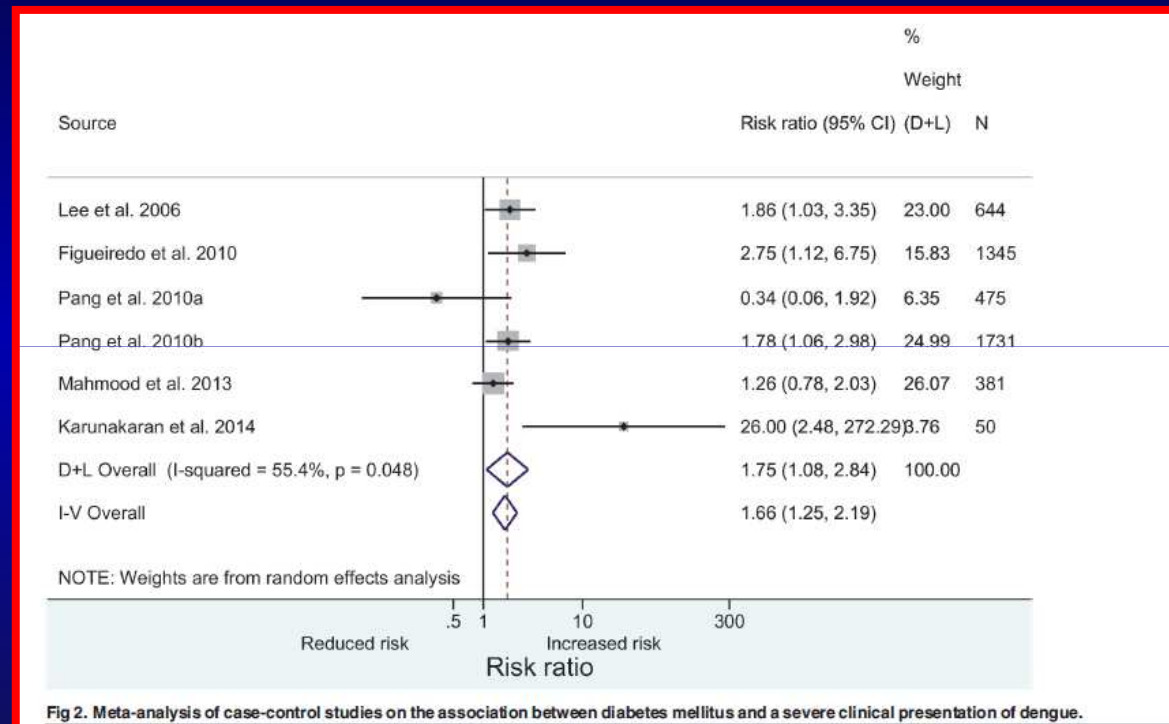
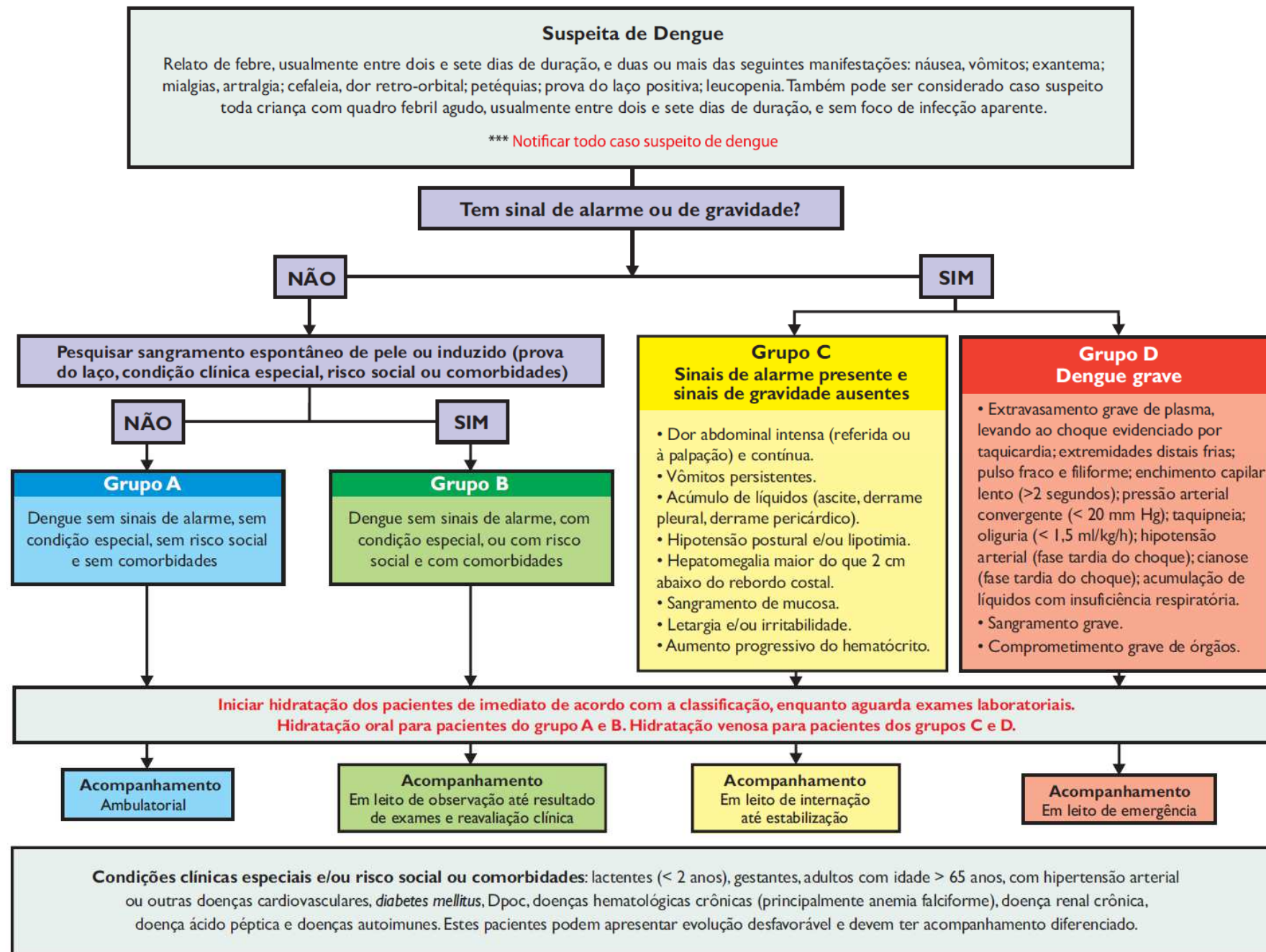


Fig 2. Meta-analysis of case-control studies on the association between diabetes mellitus and a severe clinical presentation of dengue.

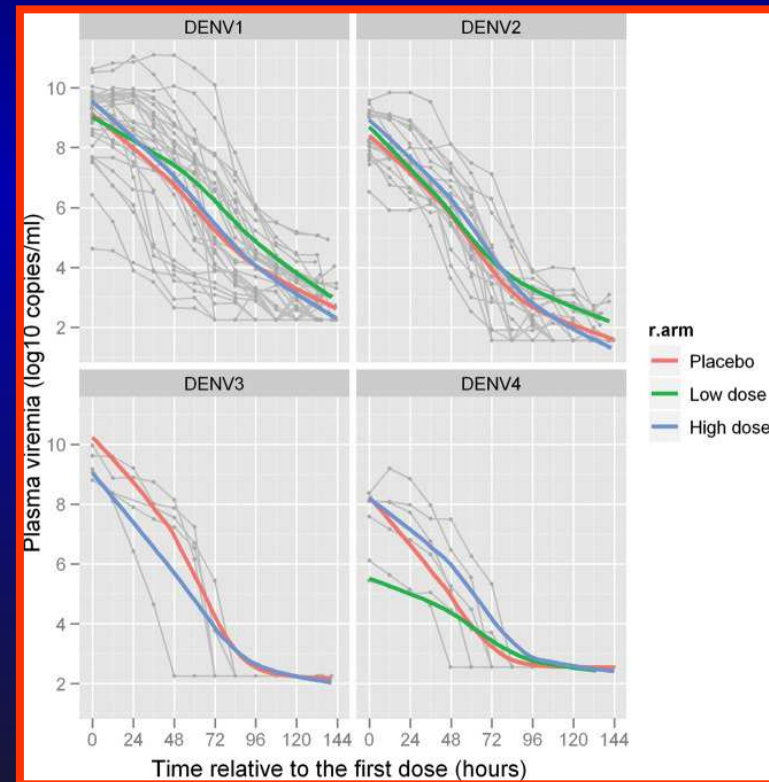
Figura 1 – Fluxograma para classificação de risco de dengue



Drogas anti-virais para dengue em estudo

- Balapiravir (nucleosídeo análogo, inibidor da polimerase)

Droga mostrou-se segura, porém sem efeito benéfico na duração da febre ou nos parâmetros virológicos em adultos que a receberam.



Critérios para Alta Hospitalar

- Os pacientes precisam preencher todos os seis critérios a seguir:
- Estabilização hemodinâmica durante 48 horas.
- Ausência de febre por 48 horas.
- Melhora visível do quadro clínico.
- Hematócrito normal e estável por 24 horas.
- Plaquetas em elevação e acima de $50.000/\text{mm}^3$.

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 8, 2015

VOL. 372 NO. 2

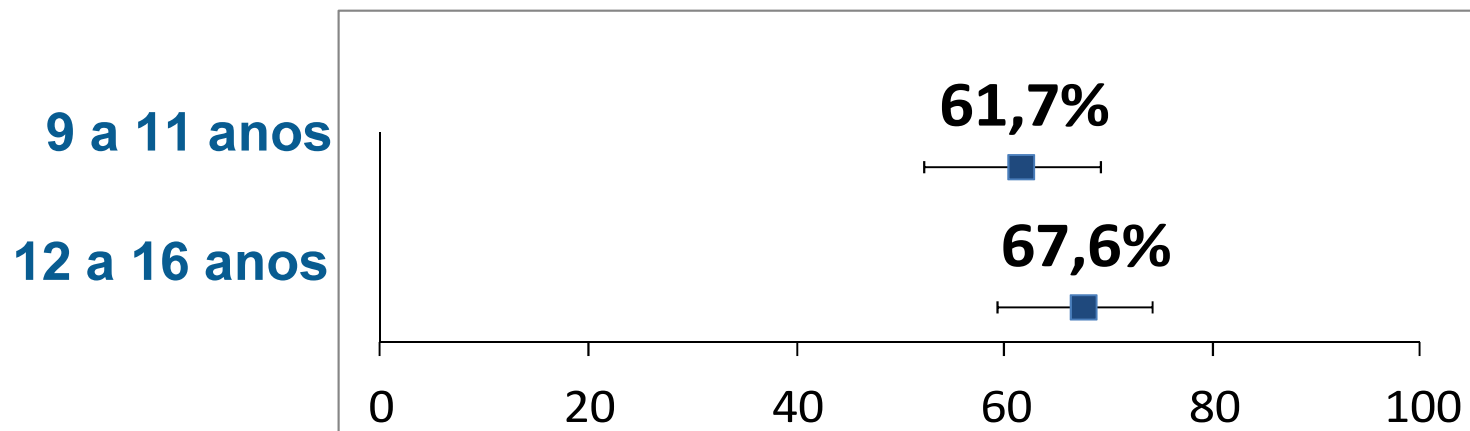
Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children
in Latin America

Luis Villar, M.D., Gustavo Horacio Dayan, M.D., José Luis Arredondo-García, M.D., Doris Maribel Rivera, M.D., Rivaldo Cunha, M.D., Carmen Deseda, M.D., Humberto Reynales, M.D., Maria Selma Costa, M.D., Javier Osvaldo Morales-Ramírez, M.D., Gabriel Carrasquilla, M.D., Luis Carlos Rey, M.D., Reynaldo Dietze, M.D., Kleber Luz, M.D., Enrique Rivas, M.D., Maria Consuelo Miranda Montoya, M.D., Margarita Cortés Supelano, M.D., Betzana Zambrano, M.D., Edith Langevin, M.Sc., Mark Boaz, Ph.D., Nadia Tornieporth, M.D., Melanie Saville, M.B., B.S., and Fernando Noriega, M.D., for the CYD15 Study Group*

Em Dezembro de 2015 o Brasil licenciou a vacina, para crianças acima de 9 anos, adolescentes e adultos de até 45 anos que vivem em áreas endêmicas.

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America

Eficácia da vacina contra VCD sintomática após pelo menos 1 dose (ITT)*



	Análise	Casos no Grupo da Vacina	Casos no Grupo Controle	Eficácia da Vacina, % (IC de 95%)
Episódios de DHF, Classificação da OMS em 1997 *	ITT†	1‡	10	95,0 (64,9–99,9)
Episódios graves de dengue VC, avaliação do IDMC*	ITT†	1‡	11	95,5 (68,8–99,9)

Eficácia para Prevenção de Hospitalização

Análise de ITT * Acompanhamento de 25 meses entre os meses 0–25

Casos de Internação por Dengue	Casos no Grupo da Vacina (n=281), n	Casos no Grupo Controle (n=389), n	Eficácia da Vacina, % (IC de 95%)
DENV-1	7	13	—
DENV-2	6	15	
DENV-3	3	9	
DENV-4	1	6	
Análise completa de todos os casos de dengue †	17	43	80,3 (64,7–89,5)

*A análise de ITT incluiu casos ocorrendo em todos os participantes que receberam ≥ 1 dose.

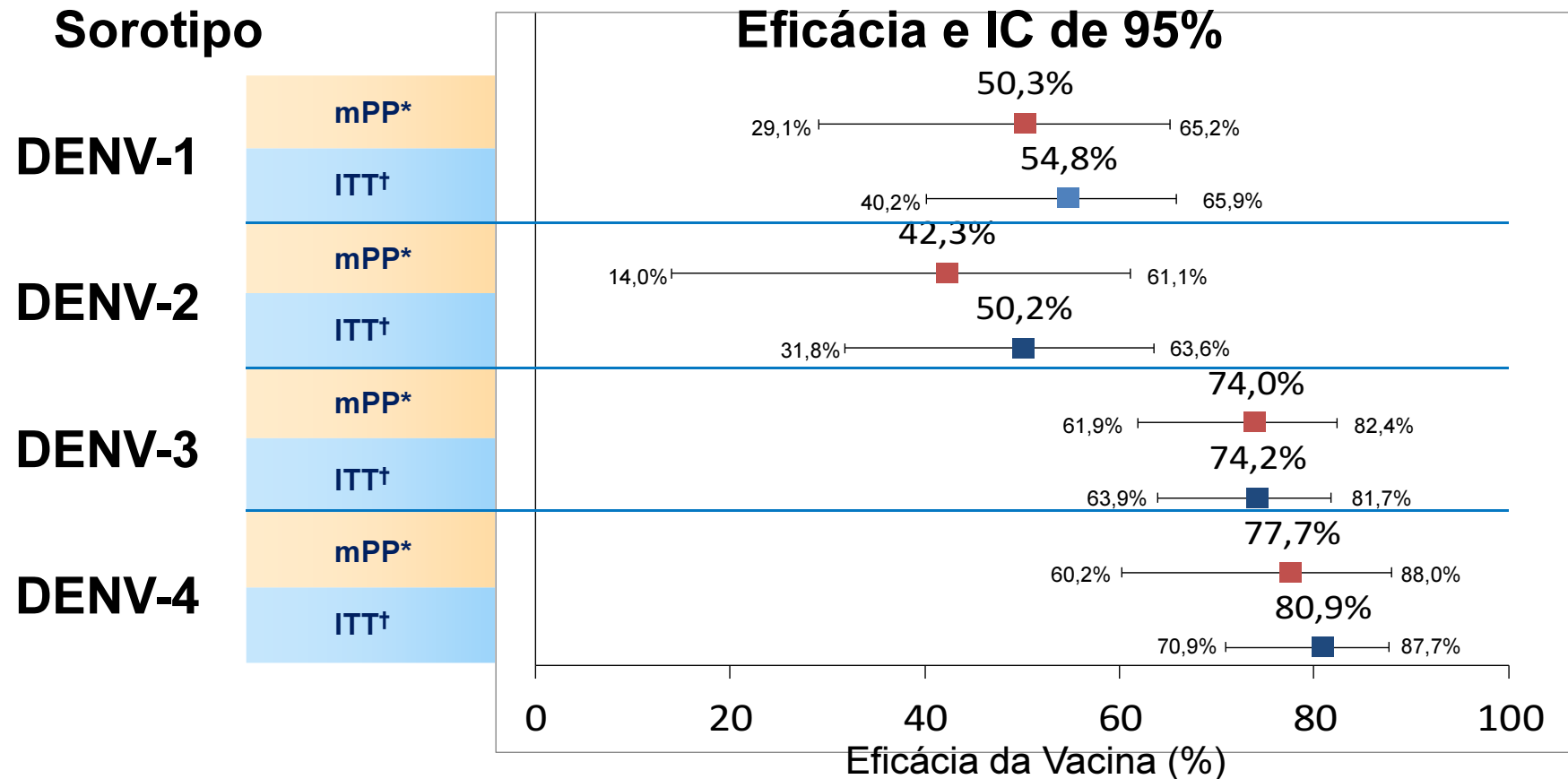
†Todos os casos (com identificação e sem identificação de sorotipo).

DENV=vírus da dengue; ITT=Intenção de Tratamento.

Villar, 2014, N Engl J Med.

Villar, 2014, N Engl J Med (Suppl Appendix).

Eficácia da Vacina de acordo com o Sorotipo



*A análise de mPP incluiu todos os participantes que receberam as 3 injeções, independentemente de desvios de protocolo, exceto aqueles em sério descumprimento das GCPs (acompanhamento de 12 meses entre os meses 13-25). †A análise de ITT incluiu >dia 0 em todos os participantes que receberam ≥1 dose.
DENV=vírus da dengue; GCP=Boas Práticas Clínicas; ITT=Intenção de Tratamento; mPP=modificado conf. protocolo

Eficácia da vacina de acordo com o *status* sorológico de base

Análise de ITT					
Acompanhamento de 25 meses entre os meses 0–25					
	Grupo da Vacina *		Grupo de Controle *		Eficácia da Vacina, % (IC de 95%)
	Pessoas-ano em risco	Densidade da Incidência (IC de 95%)	Pessoas-ano em risco	Densidade da Incidência (IC de 95%)	
Soropositivida-de basal para dengue †	2116	0,4 (0,2–0,7)	994	2,3 (1,5–3,5)	83,7 (62,2–93,7)
Soronegativi-dade basal para dengue	500	1,8 (0,8–3,4)	284	3,2 (1,5–5,9)	43,2 (-61,5 a 80,0)

*A análise de ITT incluiu todos os participantes que receberam ≥1 injeção.

†Participantes com título de anticorpos ≥10 (1/dil) no PRNT₅₀ para ≥1 sorotipo.

ITT=Intenção de Tratamento; PRNT=Teste de Neutralização por Redução de Placa.



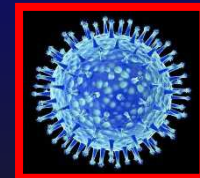
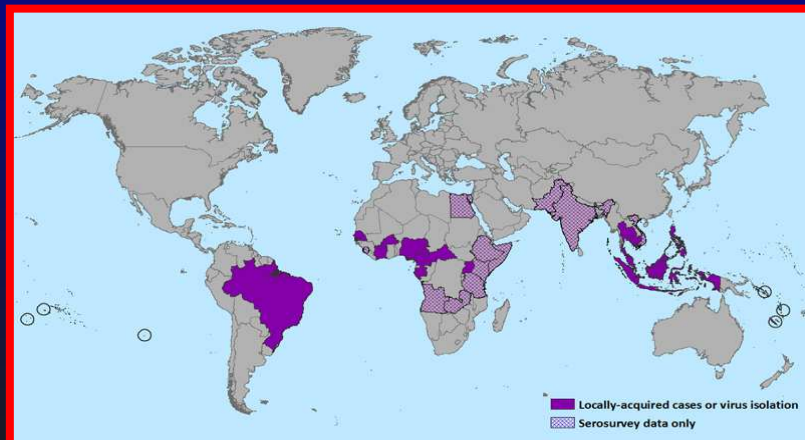
Controle do vetor

Finalmente, vale destacar que a medida mais eficaz para reduzir a transmissão da doença consiste em tentar controlar o *Aedes aegypti*, através de métodos físicos, biológicos e químicos:

- *Wolbachia*, espécie de bactéria que incapacita o mosquito de transmitir o vírus.
- Mosquitos dispersores de inseticidas
- Esterilização dos mosquitos por irradiação
- Telas, cortinas e roupas impregnadas de inseticidas

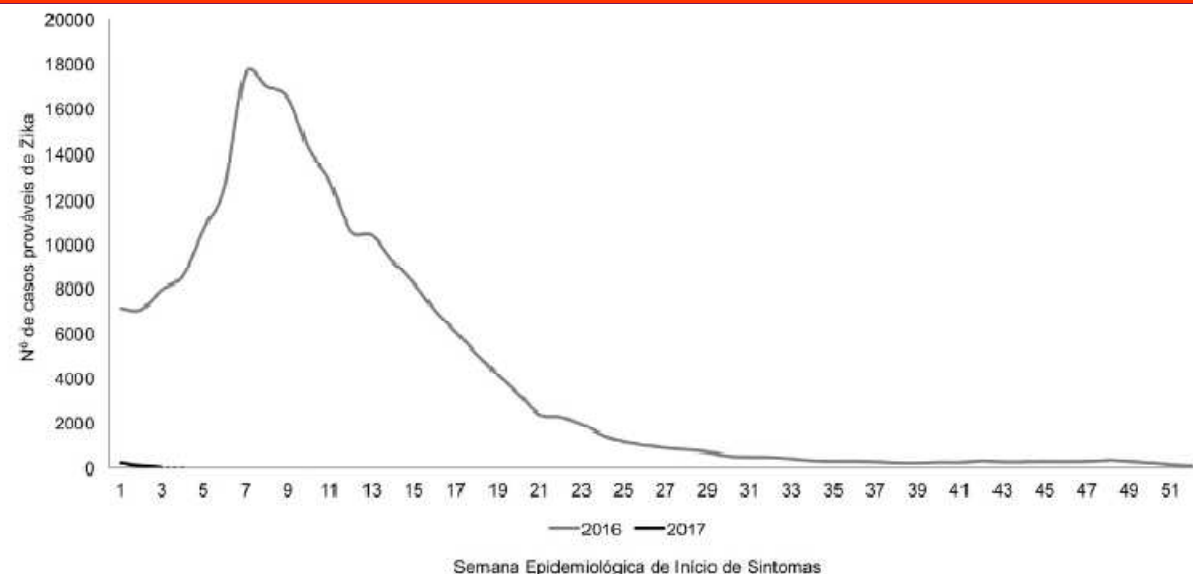
ZIKA VIRUS

- Zika é uma arbovirose do genero flavivirus - família *Flaviviridae* (como DENV, YFV, JEV, WNV e SLE).
- Zika foi isolado em um macaco rhesus em 1947 na floresta Zika em Uganda. Poucos casos reportados em humanos até 2007, quando um surto de Zika ocorreu na ilha Yap, Micronesia.
- Duas linhagens principais: Africana e Asiática.
- Transmitido por mosquitos (*Aedes*). Outros mecanismos de transmissão identificados (sexual, transfusional, intra útero).



Situação Epidemiológica

- Em Maio 2015, transmissão autóctone foi confirmada no Brasil¹.
- Em 2016, reportados 215.319 casos prováveis de Zika no Brasil, dos quais 130.701 confirmados.
- Incidência de 105 casos/100.000 hab.¹ Destacam-se Mato Grosso, Tocantins, Bahia e Rio de Janeiro
- Em 2017, foram confirmados 316 casos até a semana 4 (incidência é 70 vezes menor que em 2016).



Fonte: Sinan NET (dados de 2016 atualizados em 17/01/2017; de 2017, em 30/01/2017).
Dados sujeitos a alteração.

Figura 3 – Casos prováveis de febre pelo vírus Zika, por semana epidemiológica de início de sintomas, Brasil, 2016 e 2017

Manifestações Clínicas

Assintomático na maioria dos casos, mas com uma grande variedade de sintomas, “dengue-like”.

Febre, rash pruriginoso, artralgia, hiperemia conjuntival.

Outros sintomas incluem mialgia, dor de cabeça, edema de extremidades, dor retro-orbital, e vômitos.

O quadro é em geral leve, com duração de poucos dias.

Doença grave com hospitalização e mortes é rara.

Manifestações clínicas



Rash Macular



Edema e eritema da região malar e hiperemia conjuntival*



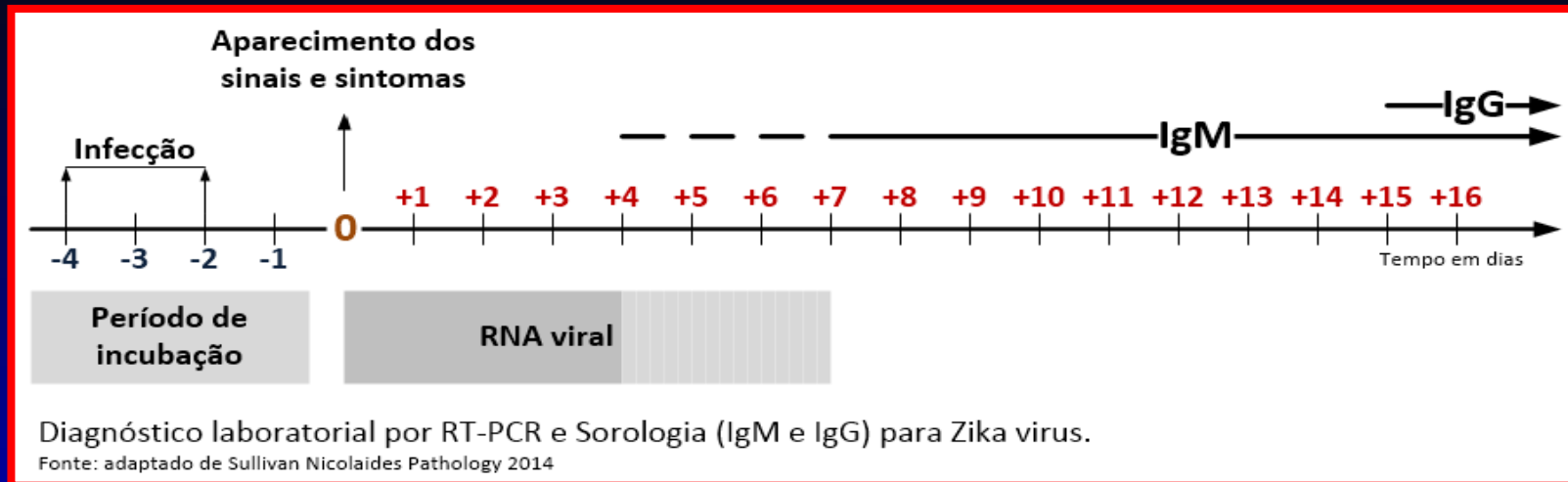
Hiperemia/ petéquias no palato*



Linfonodos



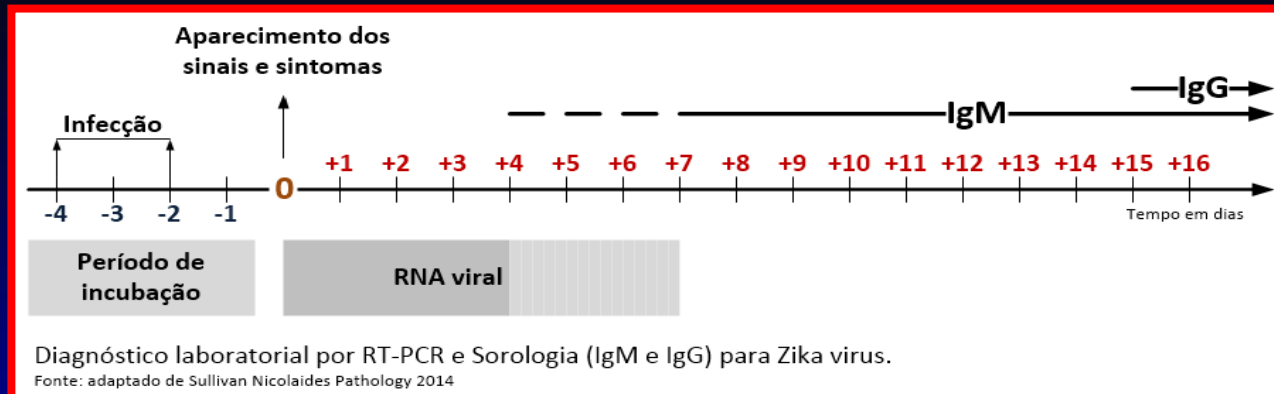
Diagnóstico laboratorial ZIKV



RT-PCR:

- Sangue: nos primeiros 5-7 dias após o início dos sintomas, (fase aguda, período virêmico) RNA pode ser detectado no soro por técnicas moleculares (convencional ou real-time RT-PCR).
- Urina: nos primeiros 15 dias
- Foram reportadas detecções de RNA viral meses após a infecção em sêmen de pacientes.

Diagnóstico laboratorial ZIKV



Sorologia:

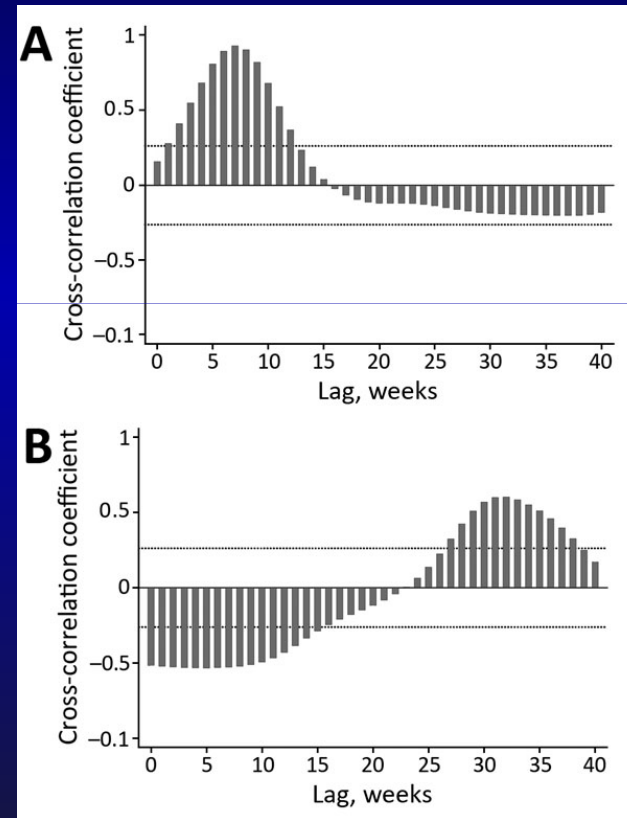
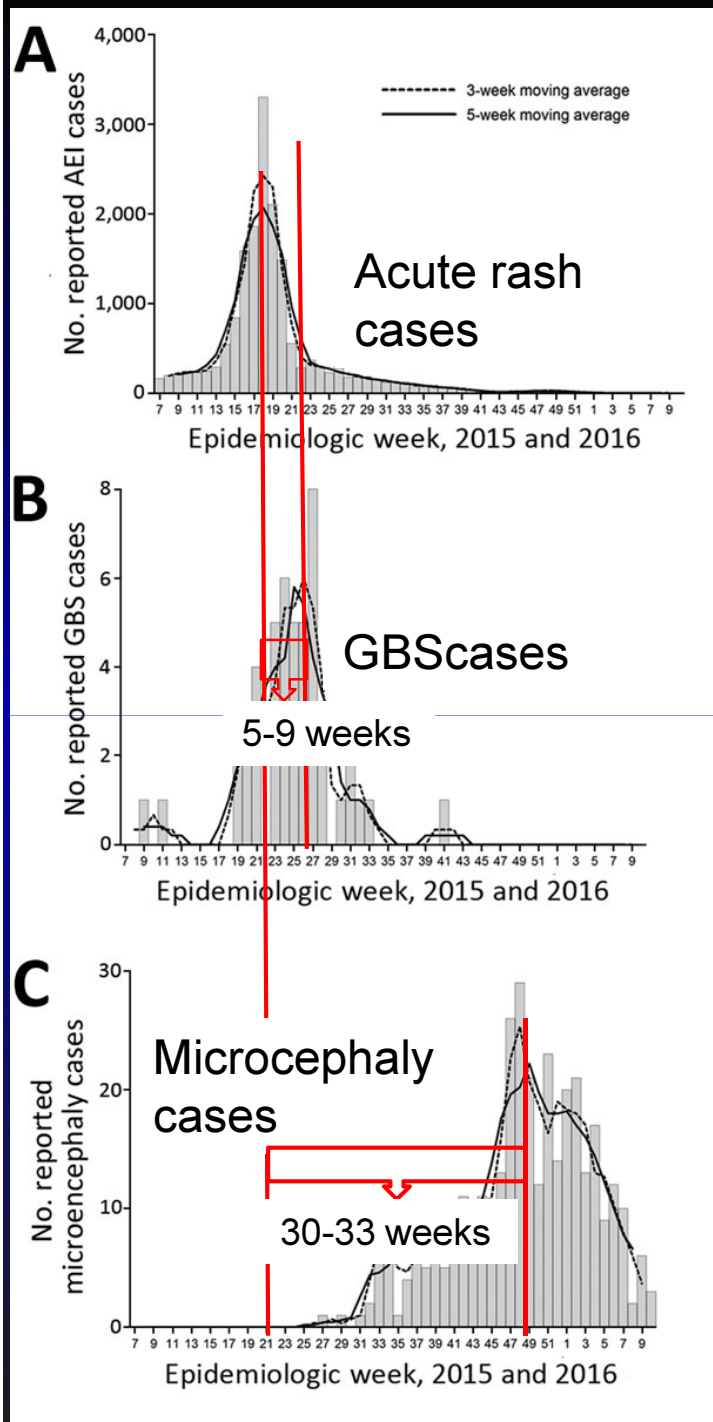
- (ELISA ou imunofluorescência):

Os AC IgM são positivos a partir do quarto dia após o início dos sintomas e persistem por 12 semanas. Pode haver reação cruzada com AC de dengue e outros flavivirus.

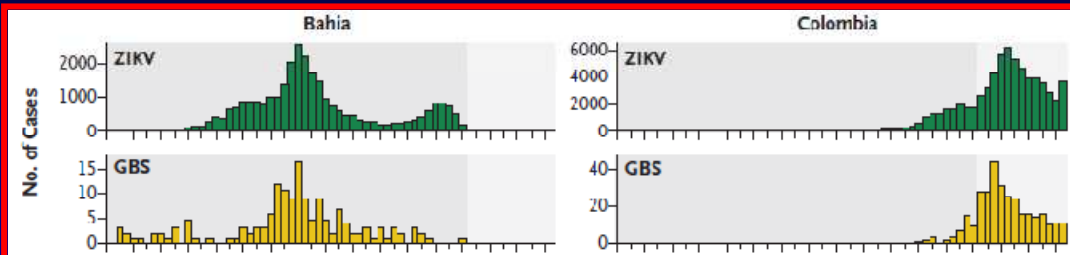
- Teste de neutralização por redução de placas (PRNT):

Resultados de IgM positivos, duvidosos ou inconclusivos devem ser confirmados por PRNT. Aumento de 4 x nos títulos de AC neutralizantes

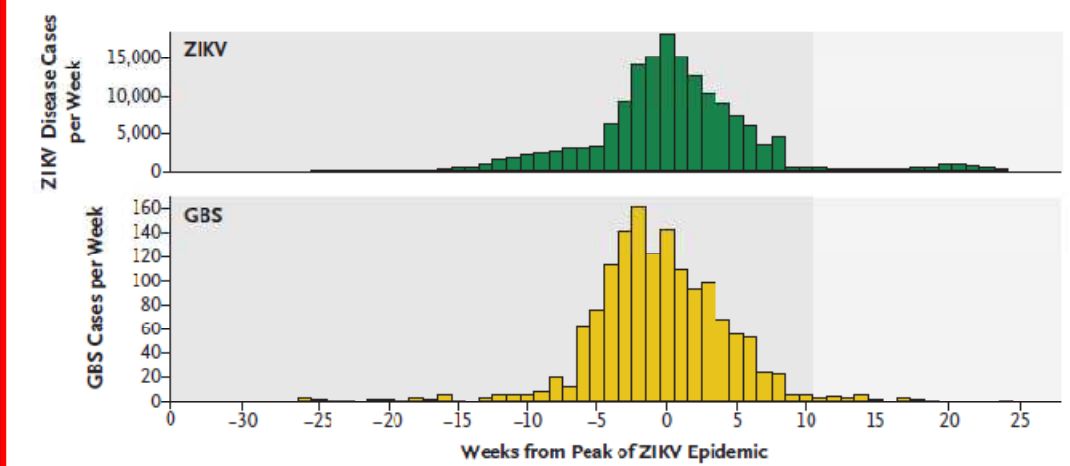
Tempo entre a doença exantemática atribuída ao ZIKV e a ocorrência de Guillain-Barré e Microcefalia, Salvador, Brasil



Zika Virus and the Guillain–Barré Syndrome — Case Series from Seven Countries



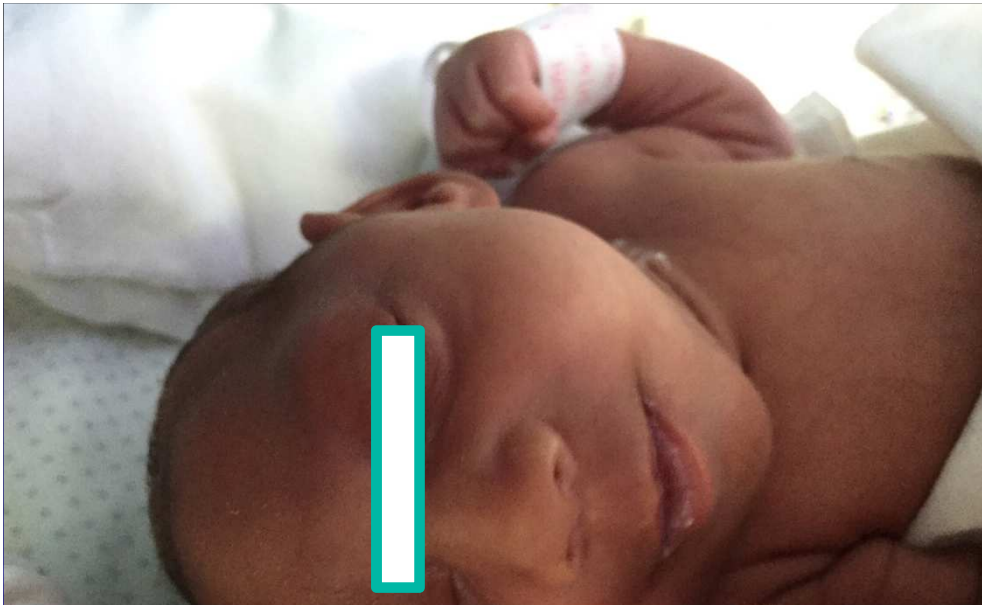
Case Series of ZIKV Disease and GBS Aligned to the Week of Peak Incidence of ZIKV Disease



➤ Aumento significativo na incidência de Guillain–Barré comparado com anteriormente:

- Bahia, Brasil (172%),
- Colombia (211%),
- Dominican Rep (150%),
- El Salvador (100%),
- Honduras (144%),
- Suriname (400%),
- Venezuela (877%)

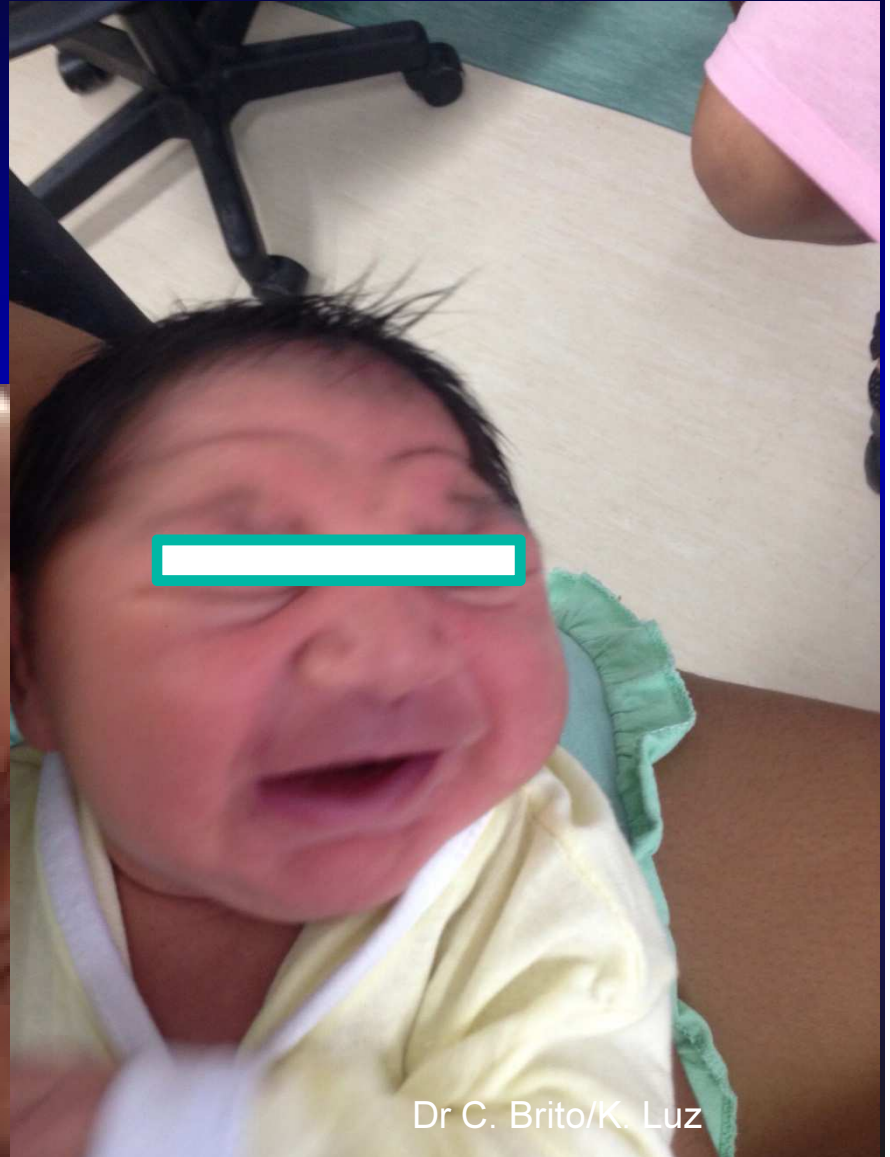
A incidência de Guillain–Barré aumentou de maneira consistente com a idade



Neurological findings include microcephaly, calcifications in the periventricular parenchyma and thalamic areas, ventriculomegaly, lissencephaly with agenesis of corpus callosum, cerebellar alterations and pachigyria.

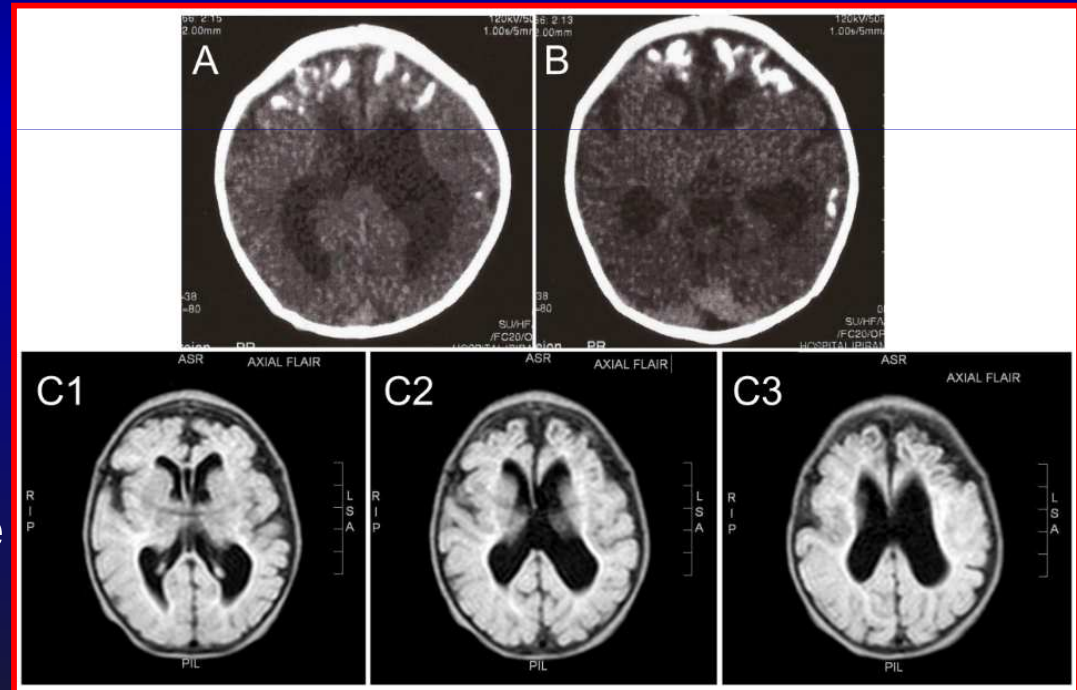


ova epidemia



Prolonged Shedding of Zika Virus Associated with Congenital Infection

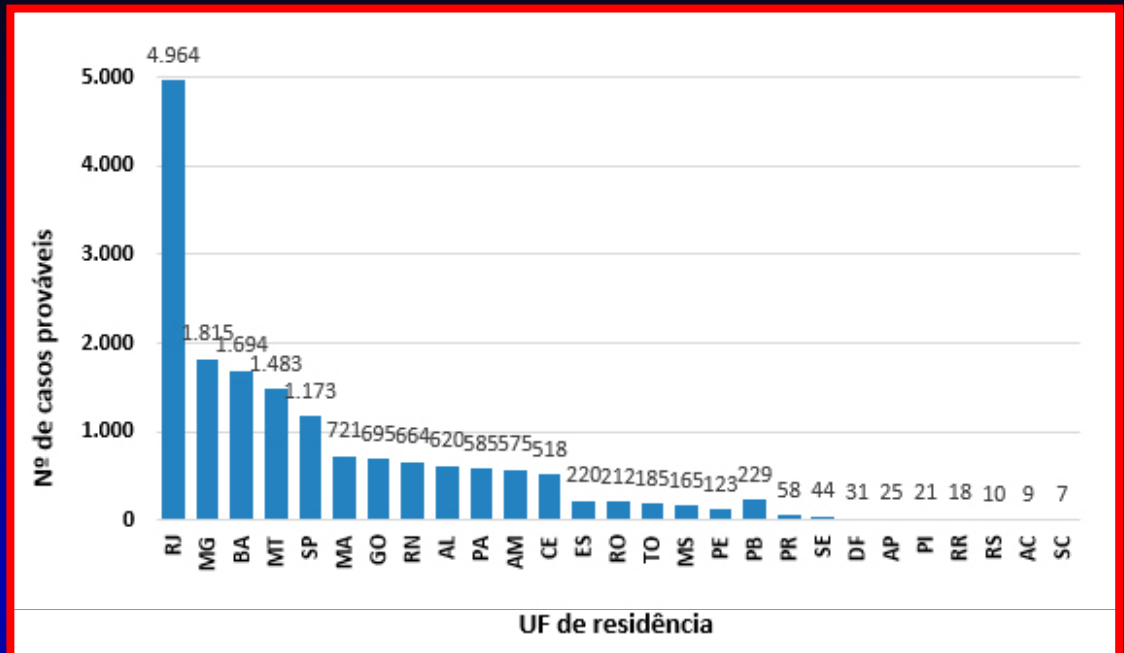
Male, 2 months old. Born in 02/Jan/2016 at 40 weeks of gestation, with 3,095g; 48cm; HC 32.5cm. Mother reported a febrile rash around the 26th week of the gestation. Her husband presented a similar disease 3 weeks earlier, after returning from a trip to northeast Brazil.



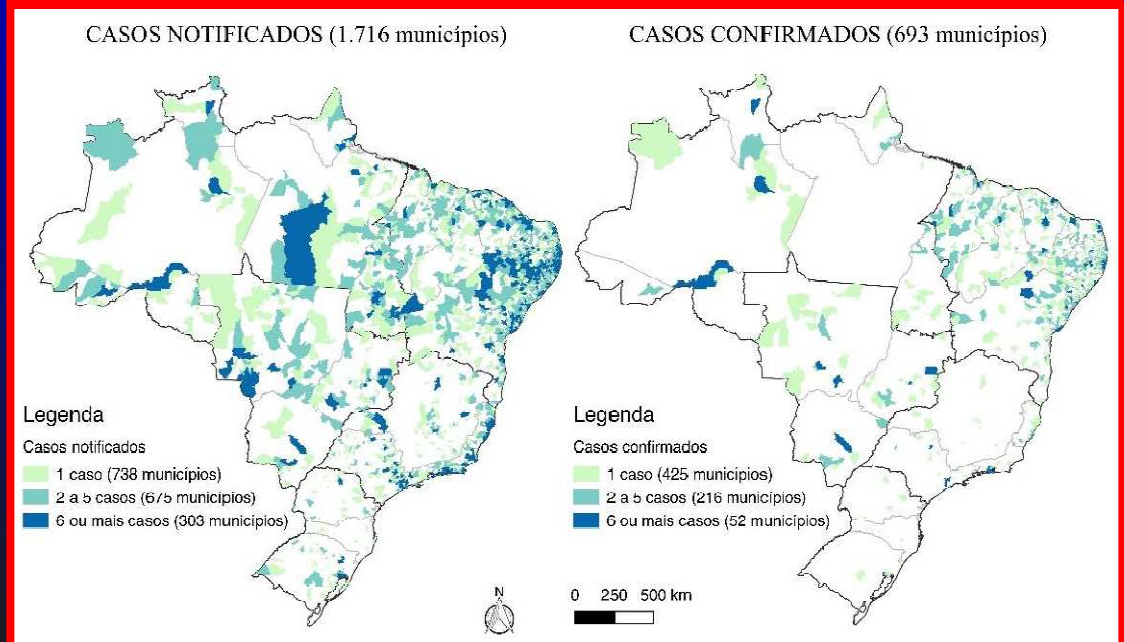
Positive results for ZIKV genome (PCR) in sera; saliva; urine and plasma at 55 days and again at 70 days of life. IgM+ and IgG +

Carga da Microcefalia no Brasil

Figura 01: Casos prováveis de Zika em gestantes, 2016.
Fonte: Sinan NET.



Casos com microcefalia e/ou outras alterações do SNC sugestivos de infecção congênita:
Até o momento confirmados 2.349 casos



Febre do Chikungunya

- Vírus RNA, família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*
(Geneticamente relacionado com os vírus Mayaro, O'nyong-nyong e Ross River)
- Chikungunya (língua do grupo Banto): significa “aquilo que verga”
- Epidemias chegam a atingir mais da metade de uma população*
- Infecção induz imunidade (proteção)

Chikungunya epidemic in Yap island

During August 11, 2013, to August 10, 2014, a total of 1,761 clinical cases were reported for an attack rate of 155 clinical cases per 1,000 population. Among residents of Yap Main Island, 3% were hospitalized. There were no deaths.

Table 1. Demographics and attack rates for clinical cases presenting to a health care facility, Yap State, August 11, 2013–August 10, 2014.

Demographics	No. cases (%) (N = 1,761)	Attack rate per 1,000 population
Sex		
Female	904 (51%)	158
Male	857 (49%)	152
Age group (years)		
0–9	264 (15%)	112
10–29	580 (33%)	140
30–49	515 (29%)	181
≥ 50	339 (19%)	167
Unknown	63 (4%)	—



Chikungunya: dados epidemiológicos

Em 2016, foram notificados 271.827 casos prováveis de febre de chikungunya. Em 2017 3.754 casos.

196 óbitos com mediana de idade de 61 anos (0 – 98 anos).

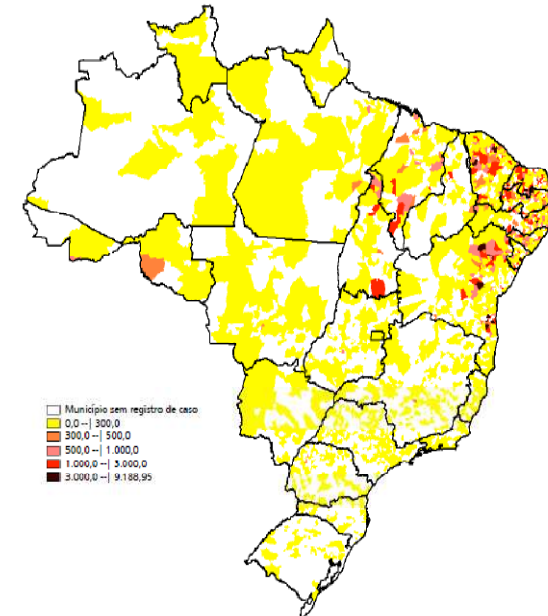
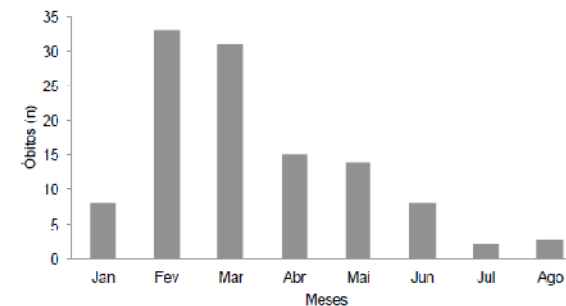


Figura 3 – Taxa de incidência (/100 mil hab.) de febre de chikungunya por município de notificação, até a Semana Epidemiológica 37, Brasil, 2016



Fontes: Secretarias Estaduais de Saúde e Sinan-NET (atualizado em 19/09/2016)

Figura 2 – Distribuição dos óbitos por febre de chikungunya em 2016*, até a Semana Epidemiológica 37, por mês, Unidade da Federação e Brasil

Febre do Chikungunya

-
- Infecção assintomática é incomum
- Febre, Poliartralgia (geralmente simétrica), rash macular, máculo-papular ou petequial (3º a 5º dia), Prurido (25 a 50%), Lesões cutâneas bolhosas (principalmente em crianças), Manifestações atípicas (Oculares - Uveíte, ceratite, retinite, conjuntivite, Miocardite, hepatite, Neurológicas)



Chikungunya: Fase pós-aguda e crônica

Artralgia persistente por até 6 meses foi reportada em metade dos casos em uma epidemia em Marselha*.

Uma parcela dos infectados permanece com dores articulares durante anos.

Fase aguda prolongada (se mais de 7 dias de dor articular, risco para cronificação).

Outras manifestações neurológicas e articulares

Quadros crônicos:



Simon F *et al.* French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Médecine et maladies infectieuses* 45 (2015) 243–263

**Persistent Arthralgia Associated with
Chikungunya Virus Outbreak,
US Virgin Islands,
December 2014–February 2016**

Estudo de seguimento de 12 meses após infecção por CHIKV:

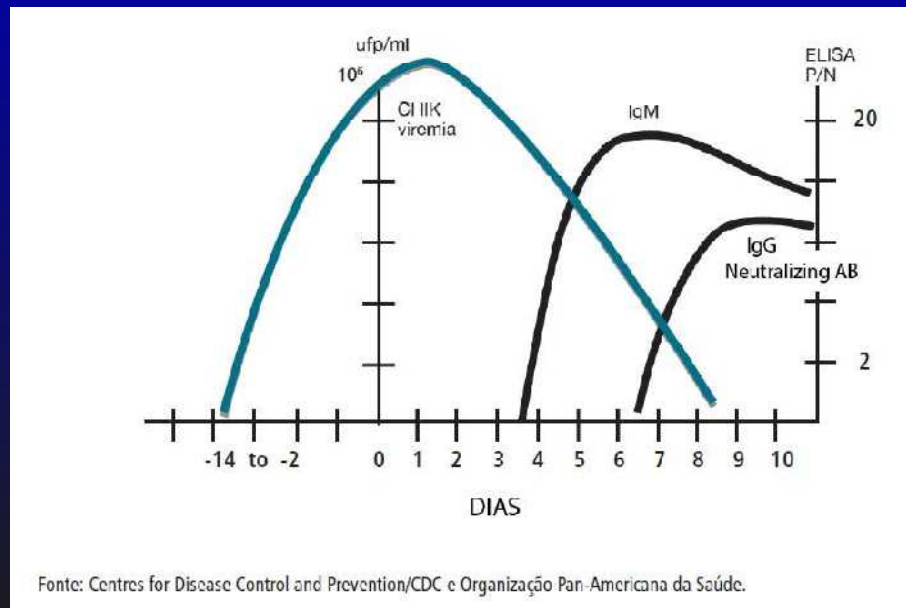
165 casos de CHIKV vs 167 controles,

Risco de artralgia persistente foi 3 vezes maior no grupo de pacientes com CHIKV aos 6 e 12 meses após infecção.

Diagnóstico de Chikungunya


SOROLOGIA, CULTURA OU PCR

- Cultura pode ser positiva nos primeiros 3 dias do início dos sintomas
- PCR pode ser positivo nos primeiros 8 dias
- Sorologia detecta AC a partir do final da primeira semana do início dos sintomas



Tratamento

Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding

 INFECTIOUS DISEASES

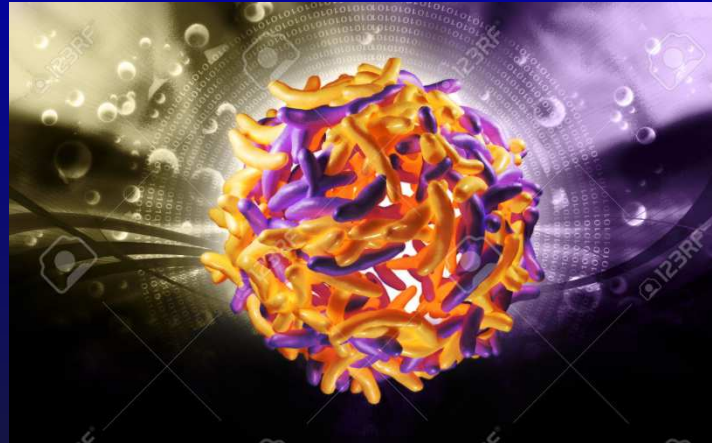
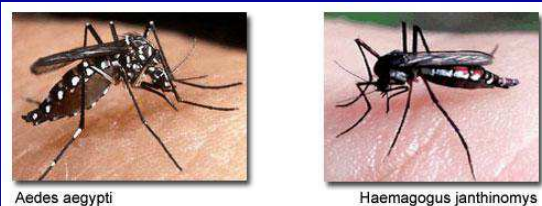
Targeting T cells to treat
Chikungunya virus infections

- Abatacept and Fingolimod (anticorpo monoclonal) – limitam a ativação de células T CD4 + CHIKV-específicas



Vírus da Febre amarela

- Arbovirose do genero flavivirus - família *Flaviviridae* (como DNV, ZIKV, JEV, WNV e SLE).
- Vírus RNA, com 3 proteínas estruturais e 7 não-estruturais.
- 7 genótipos: África (5) e América do Sul (2).
- Vetor e reservatório: mosquito.
- Hospedeiro e amplificador: primatas (não humanos no ciclo silvestre e humanos no ciclo urbano)

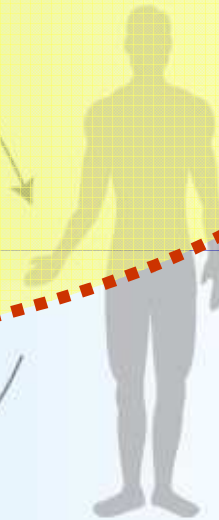
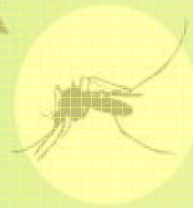


Ciclos epidemiológicos da FA

Ciclo silvestre



Haemagogus Sabethes



* Ciclo urbano



Aedes aegypti



Homem

* Último registro em 1942 (AC)

Manifestações Clínicas

Nos casos sintomáticos, após 3-6 dias de incubação: febre, cefaleia, mialgia, náuseas, vômitos, astenia, congestão conjuntival.

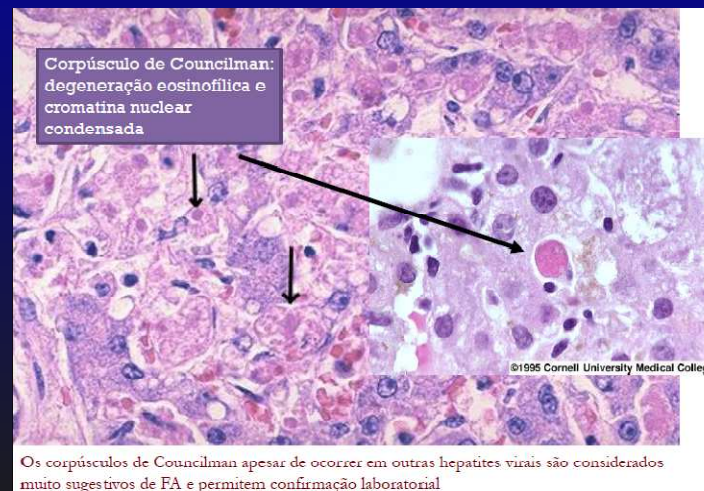
Após uma breve remissão dos sintomas, ~15% dos pacientes evoluem para a forma grave, com cefaleia e mialgia acentuadas, icterícia, epistaxe, dor epigástrica, hematêmese e melena, insuf. renal, CIVD.

As taxas de letalidade nas formas hepato-renais são de 20% a 50%



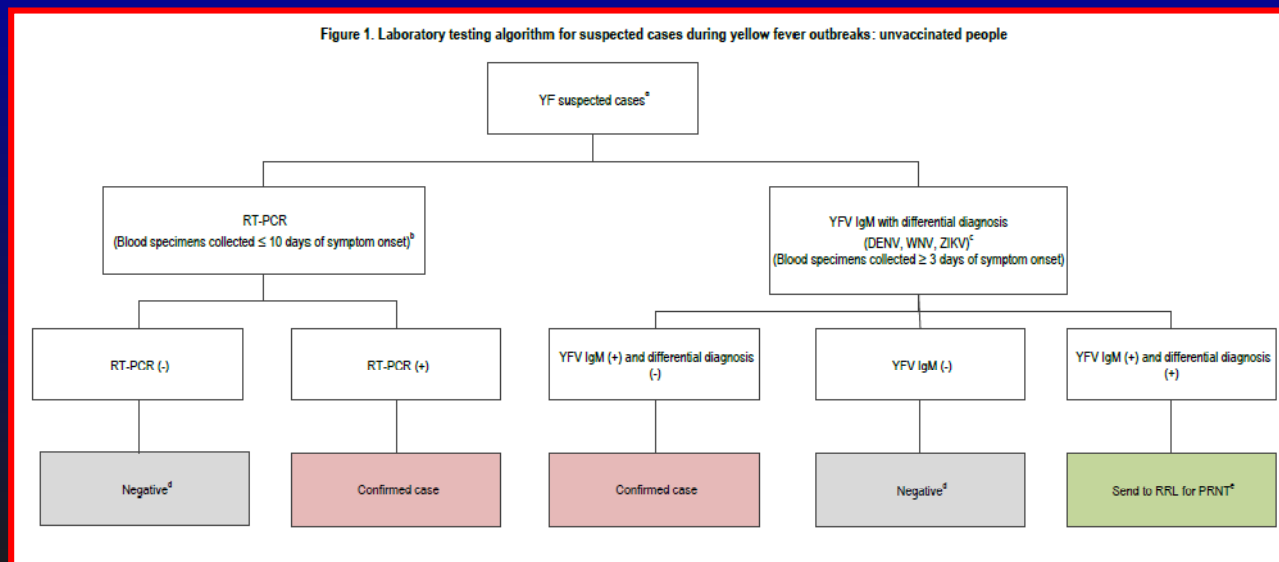
Diagnóstico laboratorial

- **Aumento de transaminases (TGO>TGP):** lesão de hepatócito, musculoesquelético e cardíaco
- **Plaquetopenia**
- **Icterícia: BD elevada**
- **Aumento de uréia e creatinina:** por lesão renal direta ou secundária ao choque
- **Alteração de coagulograma:** por insuficiência hepática ou CIVD
- **Aumento de enzimas musculares**



Diagnóstico laboratorial

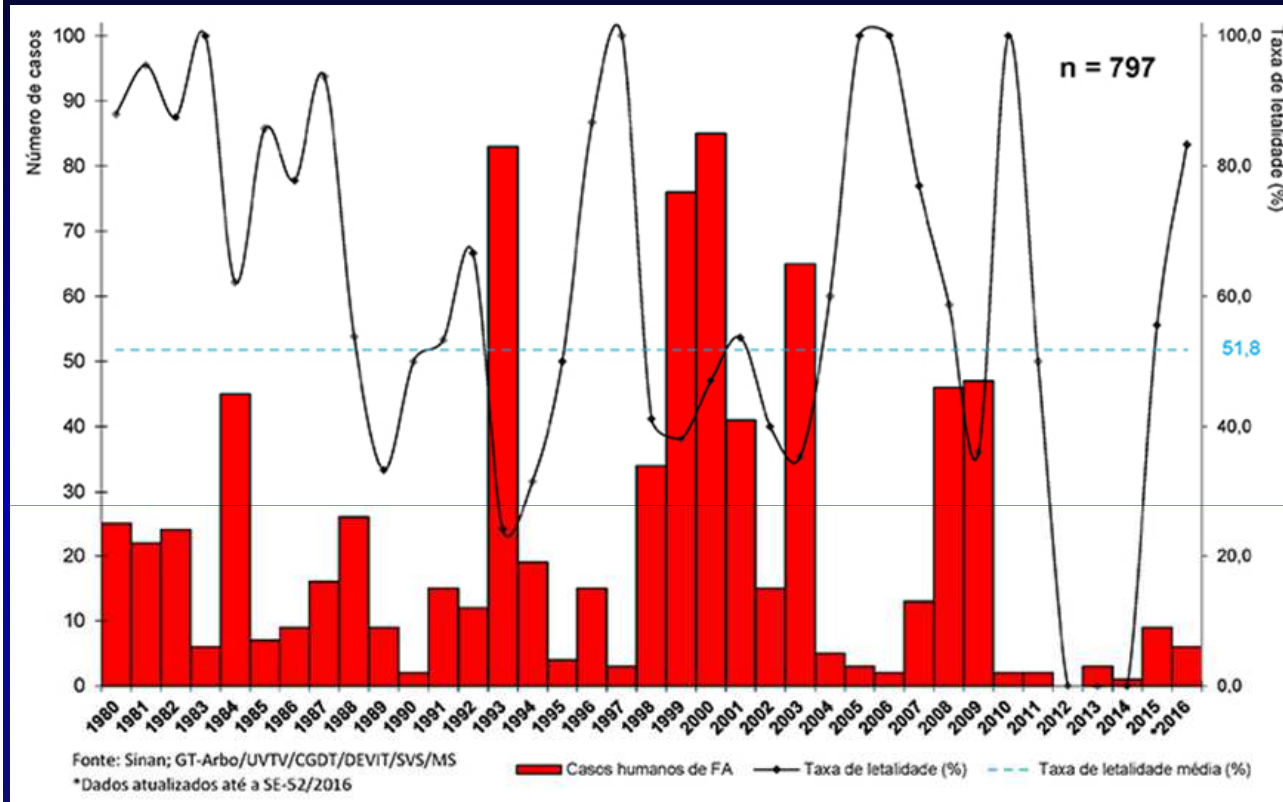
- **Isolamento do vírus e/ou RT-PCR**: nos primeiros 7 dias após o início dos sintomas, (fase aguda, período virêmico).
- **Sorologia (MAC-ELISA ou inibição da hemaglutinação)**: IgM aparece 5 a 6 dias após o início dos sintomas. Aumento de 4 x nos títulos de AC neutralizantes (PRNT) (pode haver reação cruzada com AC de dengue, Zika e outros flavivirus,).



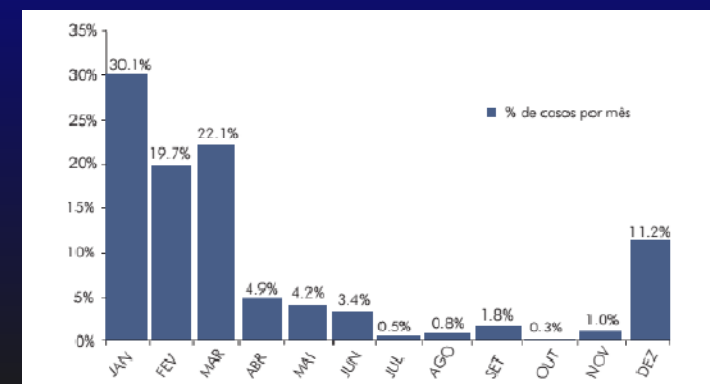
Tratamento

- Não existem medicamentos específicos contra o vírus da febre amarela.
- Evitar o uso de anti-inflamatórios e ácido acetilsalicílico (AAS).

Epidemiologia da Febre Amarela no Brasil (1980-2016)



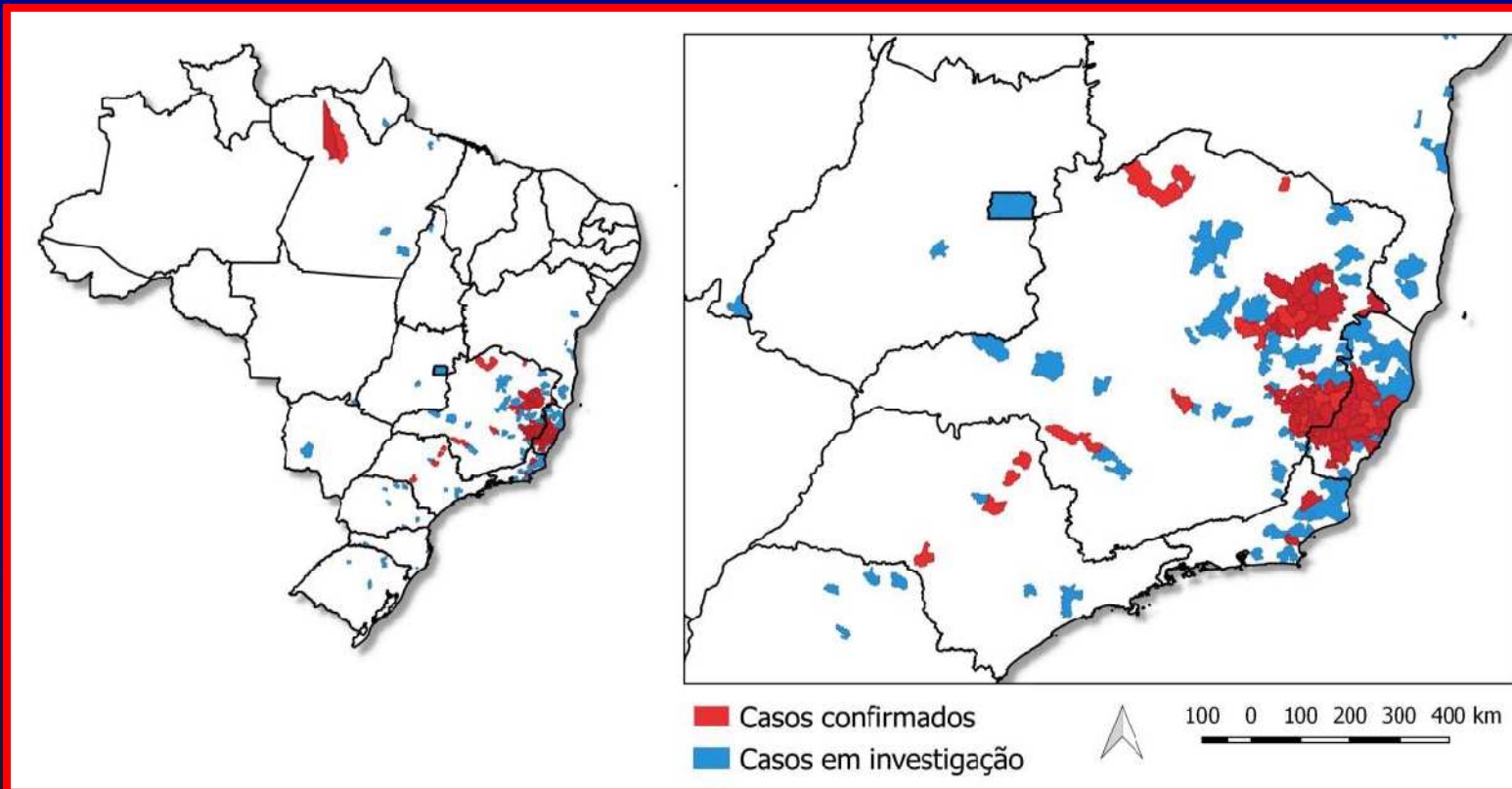
Sazonalidade



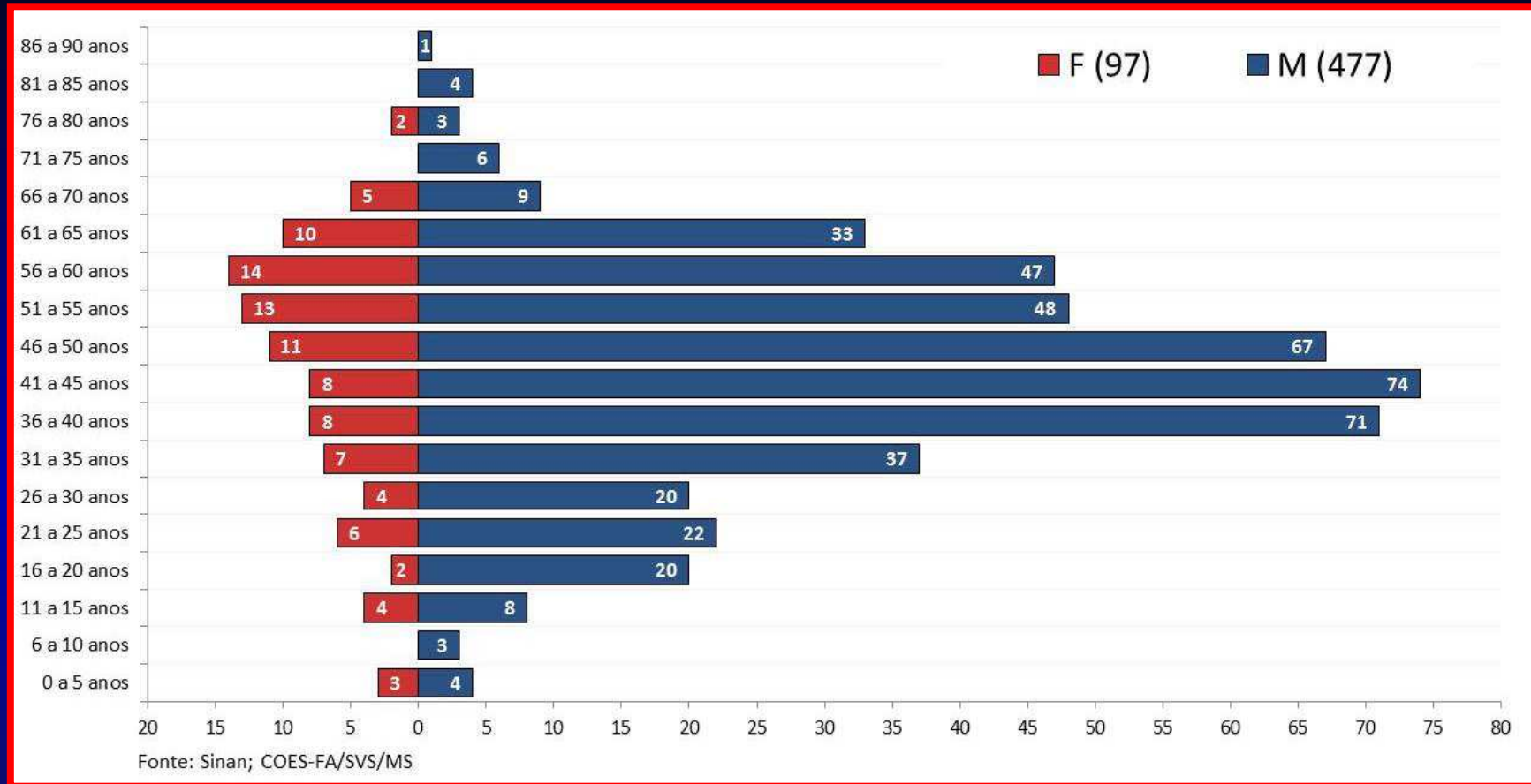
Situação Epidemiológica

Até o dia 29/03, foram confirmados 574 casos de febre amarela no país. Ao todo, foram notificados 1.987 casos suspeitos da doença, sendo que 487 estão em investigação e 926 foram descartados.

MG, ES, SP, RJ e PA com casos confirmados.



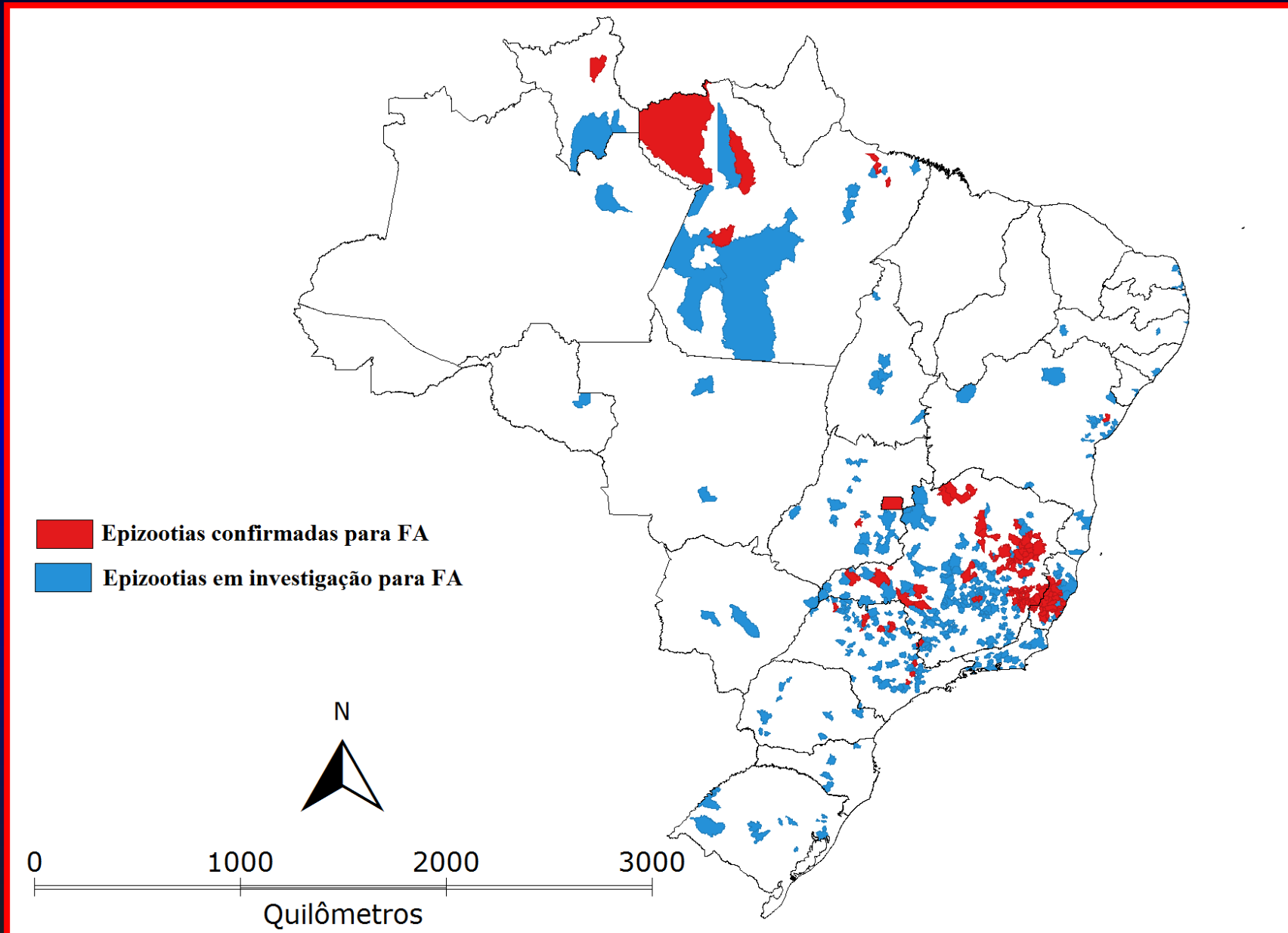
Distribuição dos casos por sexo e idade



Óbitos:

De 282 óbitos notificados, 187 foram confirmados, 71 ainda são investigados e 24 foram descartados

Epizootias de FA (Dez 2016 - Mar 2017)



Vacina Febre Amarela

- **Vírus vacinal mutante 17D (17DD e 17D-204)**
- **Vírus vivos (atenuados) não-transmissível por vetores.**
- **Concebidas em cultura de ovos embrionados de galinha**
- **Via de aplicação: subcutânea, 0,5 mL.**
- **Idade mínima para uso: 6 meses de idade.**

Vacina Febre Amarela

- Elevada imunogenicidade em indivíduos naïve: >99%.
- Não há correlatos de proteção em humanos.
- Após mais de 540 milhões de doses de vacina no mundo existem apenas 18 casos relatados de falha vacinal.

P66 Duration of immunity against yellow fever in Brazilian children with a single dose of vaccine in their first two years of life

Tatiana Guimarães de Noronha¹, Luiz Antonio Bastos Camacho¹, Olindo Assis Martins-Filho², Ana Carolina Campi-Azevedo¹, Sheila Maria Barbosa de Lima¹, Marcos da Silva Freire¹, Reinaldo de Menezes Martins¹, José Geraldo Leite Ribeiro², Jandira Aparecida Campos Lemos², Maria de Lourdes de Sousa Maria¹.

Oswaldo Cruz Foundation
State Department of Health of Minas Gerais

Yellow fever (YF) is an acute febrile infectious disease caused by a flavivirus, transmitted by mosquitoes. Because of its clinical severity and potential for spread, it is subject of the International Health Regulations. Vaccination is the most important measure for prevention and control of disease in humans. It is recommended by the World Health Organization (WHO) for residents of endemic areas, ideally in routine vaccination of children between 9 and 12 months of age, or in immunization mass campaigns and vaccination of travelers to risk areas. In 2013, the WHO discontinued the recommendation of booster doses every 10 years, indicating a single dose as sufficient for lifelong protection. Considering the reports of sizable proportions of seronegative adults 10 years after one dose, and lack of seroconversion in some children 30-45 days after vaccination, a study was set out to assess the duration of immunity to yellow fever in children vaccinated in the first two years of life. The serologic status (negative, indeterminate and positive), and geometric mean titers (GMT, inverse dilution) of neutralizing antibodies against yellow fever obtained by PRNT method (Plaque Reduction Neutralization Test), was assessed across categories of time after yellow fever vaccination. The strength of association of seropositivity with time was assessed by the odds ratio (OR) taking recent vaccination (1-6 months) as reference. A total of 824 children from a metropolitan area in Southeast Brazil, with date of yellow fever vaccine documented in vaccination cards were tested. A decreasing trend in the proportion of seropositivity (SP), and geometric mean antibody titers was inversely associated to time since vaccination. The level of immunity dropped markedly across time periods: from 86.7% seropositive (GMT: 47.9; 38.3-59.9) in newly vaccinated to 42.2% seropositive (GMT: 8.6; 7.1-12.1) in the subgroup vaccinated 73-100 months before. These data reinforce the need for revaccination of children living in areas with yellow fever virus circulation reported in humans or in other primates. The data also supported the change of a booster dose to 4 years of age for those primarily vaccinated for yellow fever in the first two years of life.

Estimam que após 10 anos da
mantém soropositividade
soroconversão e menor tempo de
otetores em lactentes e crianças

Young children. Twelve studies provided data on the initial immune response to yellow fever vaccine in children aged 4 months–10 years (3). All studies included children who resided in endemic areas, and 10 studies included children who received at least one other vaccine at the same time as yellow fever vaccine. Based on a random effects model, the estimated seroconversion rate in 4,675 children was 93% (CI = 88%–96%). No difference was observed in the seroconversion rates between children aged <9 months and those aged ≥9 months (3).

Esquema de uso da vacina Febre Amarela no Brasil

Indicação	Esquema
Crianças de 9 meses a 4 anos de idade (4 anos 11 meses e 29 dias)	1 dose aos 9 meses e 1 dose de reforço aos 4 anos (intervalo mínimo de 30 dias entre as doses)
Pessoas >5 anos de idade que receberam 1 dose da vacina antes de completar os 5 anos	1 dose única de reforço (com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses)
Pessoas >5 anos de idade nunca vacinadas ou sem comprovante de vacinação	1 dose da vacina e 1 dose de reforço em 10 anos
Viajantes	Devem seguir o Regulamento Sanitário Internacional (RSI). Para viagens dentro do país, a recomendação do PNI deve ser seguida, sendo realizada a vacina no mínimo 10 dias antes da viagem (somente na primovacinação. Se reforço, não há tempo mínimo)

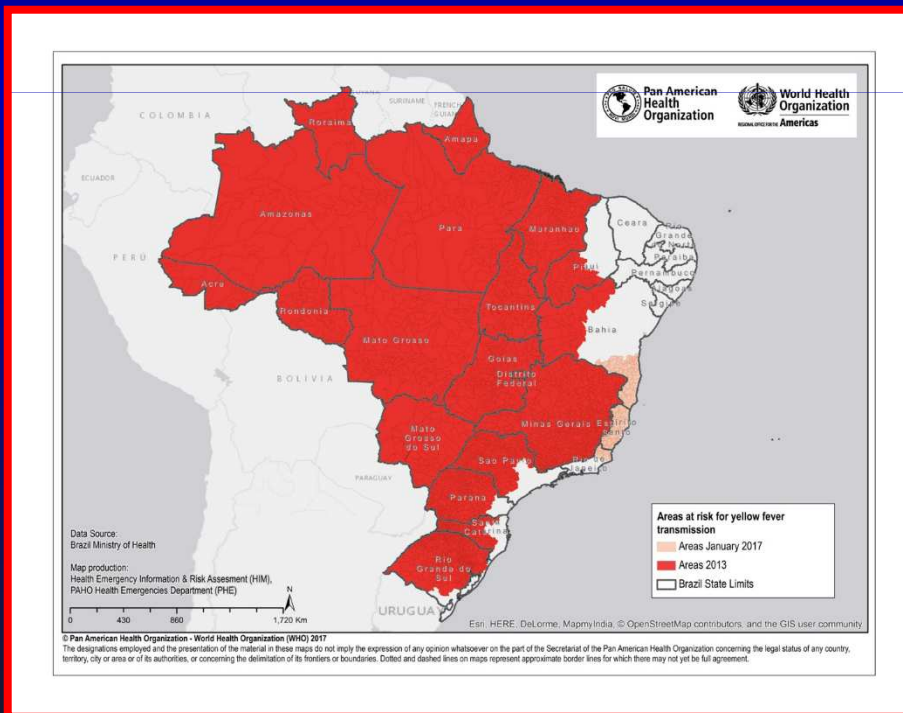
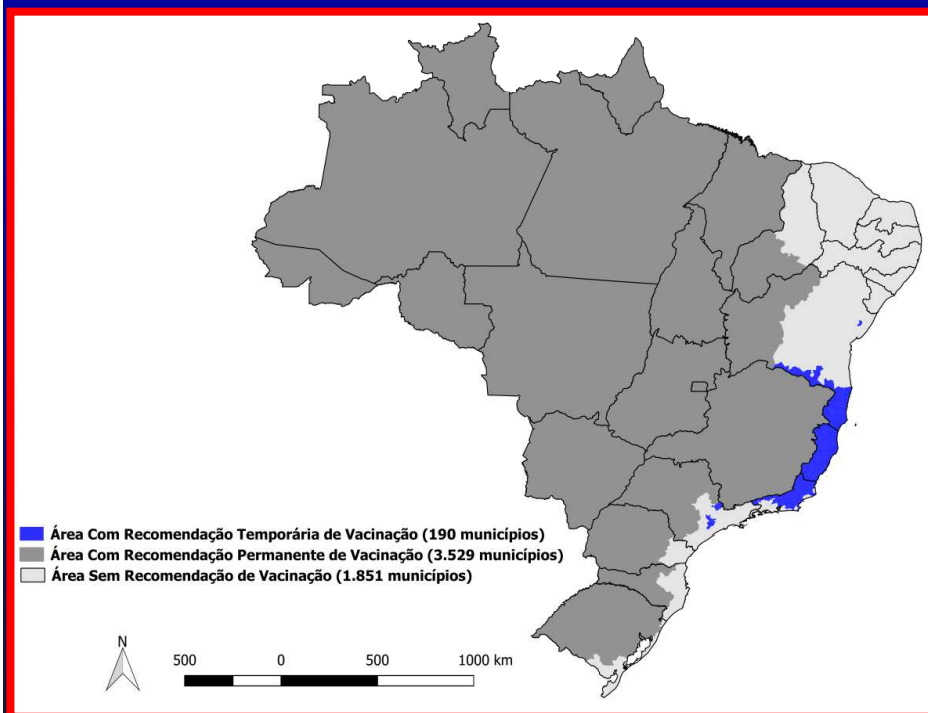
Desde 10/Abril: dose única da vacina para todos

Áreas de recomendação de vacina

No estado de São Paulo, recomenda-se vacinação contra Febre Amarela, com pelo menos dez dias de antecedência, prioritariamente para indivíduos a partir de 9 meses de idade, residentes ou que se dirijam especialmente para áreas ribeirinhas e de mata dos municípios da região de risco

MS, Brasil

OMS



Perfil de reatogenicidade da vacina

Quadro 2. Eventos adversos pós-vacinação (EAPV) contra a febre amarela.

EAPV	Descrição	Intervalo pós-vacina	Frequência do EAPV	Notificação	Revacinação
Manifestações locais	Dor, eritema, enduração por 1-2 dias	1-2 dias	4%	Abscessos ou lesões extensas	Não há contra indicação
Manifestações gerais	Febre, mialgia e cefaleia por 1-2 dias	A partir do 3º dia	4% (2% em revacinação)	Notificar	Não há contra indicação
Hipersensibilidade	Urticária, sibilos, laringoespasma, edema de lábio, hipotensão, choque	Menos de 2 horas	0,8 casos em 100 mil doses	Notificar	Contra indicada
Encefalite	Febre, torpor, meningismo, paresia, convulsões	7-21 dias	0,8 casos em 100 mil doses	Notificar	Contra indicada
Doença Viscerotrópica Aguda	Síndrome icterico-hemorrágica	Primeiros 10 dias	0,42 casos em 100 mil doses	Notificar	Contra indicada

Fonte: Adaptado do Manual de Vigilância Epidemiológica de EAPV, Ministério da Saúde, 2008

Eventos adversos graves associados à vacina

- **Viscerotropic disease.** Eight observational studies provided data on viscerotropic disease for 437 million distributed doses of yellow fever vaccine (3). A total of 72 persons had yellow fever vaccine–associated viscerotropic disease. Of the 31 persons where dose type was known, one (3%) had viscerotropic disease after receiving a booster dose of the vaccine; no laboratory testing to assess vaccine causality was performed for that case.

- **Neurologic disease.** Eight observational studies provided neurologic disease data for approximately 462 million distributed doses of yellow fever vaccine (3). A total of 218 persons had yellow fever vaccine–associated neurologic disease. Of the 110 persons where dose type was known, three (3%) persons reported neurologic disease after receiving a booster dose of the vaccine.

causada por replicação e disseminação do vírus vacinal de

No Brasil, no período de 2007 a 2012, a incidência de EAG associados à vacina foi de 0,42 casos por 100.000 doses administradas.

(Nota técnica MS, 2017)

Vacina Febre Amarela

Contraindicações:

- Alergia aos componentes da vacina (anafiláticos)
- Idade <6 meses
- Infecção por HIV sintomática ou CD4+ <200/mm³ (<15% do total em crianças <6 anos)
- Disfunções do Timo associadas com função imune alterada
- Immunodeficiências primárias
- Neoplasias malignas
- Transplantados*
- Terapias imunossupressoras e imunomodulatórias*

Vacina Febre Amarela

Precauções:

Quadro 13 – Recomendações para vacinação contra febre amarela em adolescentes e adultos infectados pelo HIV, de acordo com o número de linfócitos T CD4+ em área com recomendação de vacina (ACRV)

Contagem de LT CD4 + em células/mm ³	Conduta
>350	Indicar vacinação
200-350	Oferecer vacinação
<200	Não vacinar

Fonte: Brasil (2008).

Quadro 14 – Recomendações para vacinação contra febre amarela em crianças com menos de 13 anos de idade infectadas pelo HIV, de acordo com o número de linfócitos T CD4+¹ em área com recomendação de vacina (ACRV)

Alteração Imunológica (ver Quadro 12)	Conduta
Ausente	Indicar vacinação
Moderada	Oferecer vacinação
Grave	Não vacinar

Fonte: Brasil (2010).

Vacina Febre Amarela

Precauções:

- Crianças menores de 2 anos de idade não devem receber a vacina tríplice viral ou a tetra viral (SCRV) simultaneamente, devendo aguardar o intervalo mínimo de 30 dias entre essas vacinas e a vacina contra febre amarela*.
- Em situações de surto, em que a vacina é antecipada para os 6 meses de idade, deve ser realizada uma segunda dose aos 9 meses, e o reforço aos 4 anos de idade.

Yellow fever vaccination requirements for travellers



From 11 July 2016 the certificate of vaccination against yellow fever is valid for the life of the person vaccinated.

(<http://www.who.int/ith/updates/20160727/en/>)

**Lista de municípios com orientação
para vacinação de Febre Amarela:**

http://bit.ly/mun_vacina_fa

✓ O Ministério da Saúde está realizando estudos para avaliar a persistência da imunidade da vacina febre amarela, visando dispor de evidências científicas mais consistentes, em futuro próximo, para a tomada de decisão sobre a necessidade de manter a aplicação de uma dose de reforço em adolescentes e adultos, 10 anos após a aplicação da primeira dose.

✓ A indicação universal de vacina está sendo discutida no Ministério da Saúde

Slides de Back up

Dengue não Grave sem complicações (Grupo A)

**Manifestação
Hemorrágica: Não**

Sinais de Alarme: Não

Baixa prioridade de atendimento médico

Hemograma recomendável

Sorologia para dengue conforme situação epidemiológica

Iniciar Hidratação oral: Crianças até 10 kg: 130 ml/kg/dia; Crianças de 10 a 20 kg: 100 ml /kg/dia; Crianças acima de 20 kg: 80 ml/kg/dia

1/3 do volume com soro de reidratação oral e 2/3 com líquidos caseiros

Seguimento ambulatorial:

retorno para reavaliação no dia de melhora da febre

Informar o paciente e familiares sobre acompanhamento e sinais de alarme

Retorno imediato ao identificar Sinais de Alarme

Dengue não Grave que pode evoluir com complicações (Grupo B)

Grupo especial*

E/OU

Manifestação Hemorrágica espontânea (petéquias) ou prova do laço +

Sinais de alarme:
Não

Sinais de Choque:
Não

Prioridade, não urgente, de atendimento médico

Leito de observação

Hemograma obrigatório com resultado no mesmo dia

Os Exames específicos para confirmação não são necessários para condução clínica. Sua realização deve ser orientada de acordo com a situação Epidemiológica

INICIAR HIDRATAÇÃO oral conforme grupo A até resultado do hemograma

Reavaliação clínica após a 1ª etapa hidratação e resultado de hemograma
paracetamol e/ou dipirona

*Grupo especial- gestantes, < 2 anos, > 65 anos, diabéticos, hipertensos, cardiopatas, pneumopatas, doenças hematológicas, doença auto-imune

Dengue não Grave que pode evoluir com complicações (Grupo B)

Reavaliação clínica após a 1ª etapa, hidratação e resultado de hemograma

Hemograma normal :

- ✓ Ausência de hemoconcentração e
- ✓ Plaquetas $\geq 100.000 / \text{mm}^3$

Conduta:

- ✓ Manter hidratação oral
- ✓ Retorno em 24h para reavaliação com carteira de acompanhamento da dengue
- ✓ Retorno imediato se sinal de alarme

Hemograma alterado :

- ✓ Presença de hemoconcentração ou
- ✓ Plaquetas $\leq 100.000 / \text{mm}^3$

Conduta:

- ✓ Manter hidratação parenteral
- ✓ Reavaliar classificação de risco
- ✓ Novo hemograma após hidratação

Dengue com sinais de alarme

(Grupo C)

Presença ou não de manifestações hemorrágicas

Ausência de sinais de choque

Prioridade de atendimento médico (urgência e emergência)

Internação hospitalar em Unidade de Referência

Hemograma obrigatório, albumina, transaminases, RX tórax, USG abdome, outros

Sorologia, isolamento viral e PCR para dengue **obrigatório**

INICIAR HIDRATAÇÃO parenteral imediata independente do local de atendimento. 10 ml/Kg/h de SF ou SRL e repetir se necessário

Reavaliação clínica e de hemograma a cada fase de hidratação

Dengue com sinais de alarme (Grupo C)

Melhora clínica e laboratorial.
Sinais vitais e PA estáveis, diurese normal e queda do hematócrito

SIM

NÃO

Manutenção Adultos

1 fase de 25ml/kg em 6 horas;
Se melhora: 25ml/kg em 8 h, sendo 1/3 com soro fisiológico e 2/3 de soro glicosilado.

Crianças

Regra de Holliday-Segar:

- Até 10 kg: 100 ml/kg/dia;
- De 10 a 20 kg: 1.000 ml + 50 ml/kg/dia para cada kg acima de 10 Kg;
- De 20 a 30 kg: 1.500 ml + 20 ml/kg/dia para cada kg acima de 20 kg;
- Acima de 30 Kg: 40 a 60 ml/kg/dia ou 1.700 a 2.000 ml/m²SC
- Sódio: 3mEq em 100ml de solução ou 2 a 3 mEq/kg/dia
- Potássio: 2mEq em 100 ml de solução ou 2 a 3 mEq/kg/dia

Repetir fases de expansão até três vezes.
Resposta inadequada = conduzir como grupo D

Dengue Grave

(Grupo D)

Sinais de choque

- a) Taquicardia.
- b) Extremidades distais frias.
- c) Pulso fraco e filiforme.
- d) Enchimento capilar lento (>2 segundos).
- e) Pressão arterial convergente (<20 mm Hg).
- f) Taquipneia.
- g) Oligúria (< 1,5 ml/kg/h).
- h) Hipotensão arterial (fase tardia do choque).
- i) Cianose (fase tardia do choque).

* Hipotensão
20mmHg
capilar lento

enchimento

- Prioridade de atendimento médico imediato (emergência)
- Leito de internação em Unidade Terapia Intensiva
- Hemograma completo **obrigatório**, dosagem de albumina, transaminases, RX tórax (PA e perfil), USG de abdome e outros
- Sorologia, isolamento viral e PCR para dengue **obrigatórios**

Dengue Grave

(Grupo D)

Hidratação venosa inicial imediata

- Adulto ou criança: SF 20ml/kg em 20 minutos (reavaliar e repetir até 3 vezes S/N)
- Reavaliação clínica a cada 15-30 min e de hematócrito após 2h

Com melhora hemodinâmica (verificar PA em 2 posições, débito urinário, pulso e frequência respiratória)

SIM

NÃO

- Seguir conduta recomendada para Grupo C, adequar volume infundido para reposição de perdas (cuidado apenas com hiper-hidratação!).

- Hematócrito aumentando: infundir coloide sintético (10ml/kg/h) ou albumina (0,5-1g/kg).
- Hematócrito diminuindo: investigar sangramento, coagulopatia, hiper-hidratação (sinais de ICC).
- Se hemorragia: transfundir concentrado de hemácias (10 a 15 ml/kg/dia).
- Se coagulopatia: plasma (10ml/kg), vitamina K e crioprecipitado (1unidade para cada 5-10kg).

Pacientes em uso de AAS e clopidogrel

Figura 1

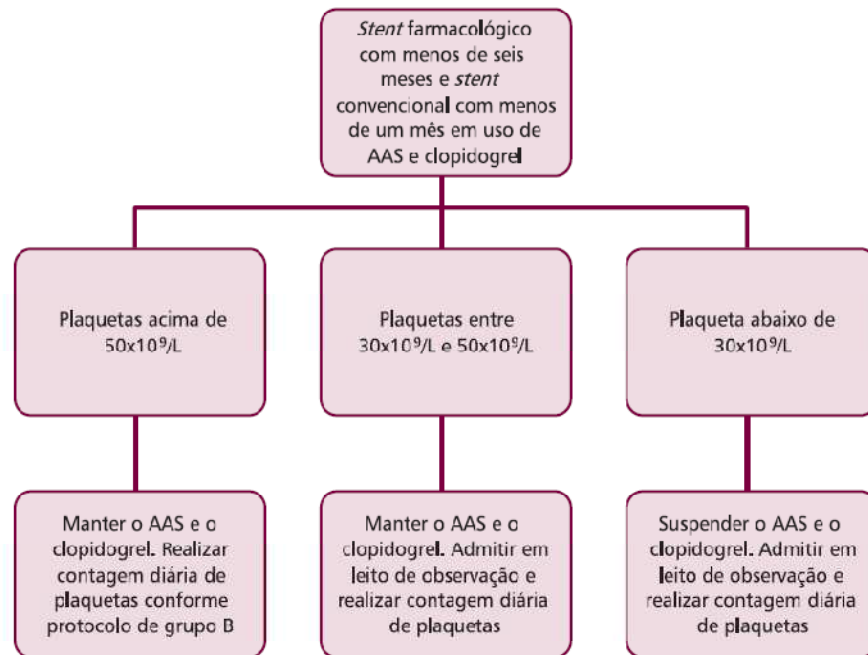


Figura 2

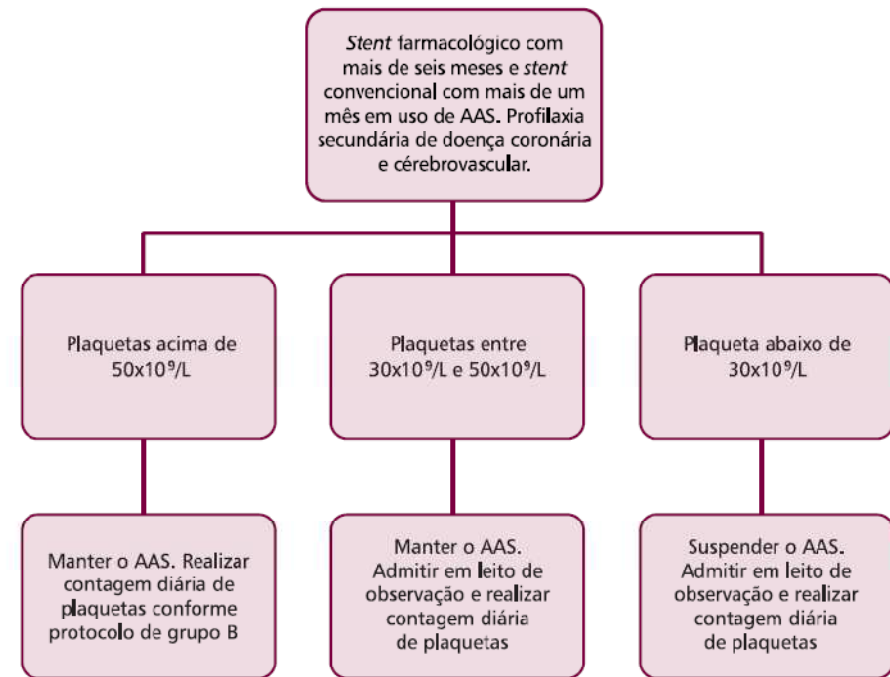
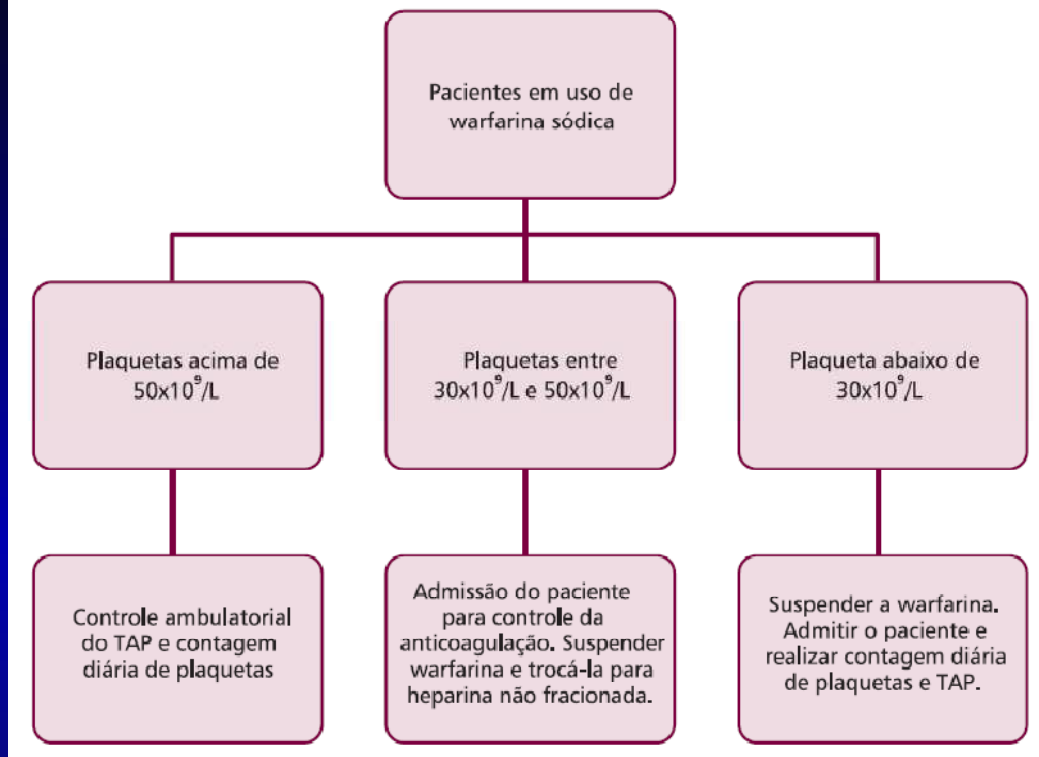


Figura 3



3 Suspensão dos antiagregantes e anticoagulantes

Na condição de moderado e grave sangramento, as medicações antiagregantes e anticoagulantes devem ser suspensas como parte da sua abordagem. No caso do AAS e do clopidogrel, indica-se transfusão de plaquetas na dose de uma unidade para cada 10 quilos de peso. As pacientes em uso de warfarina com sangramento grave deve-se administrar plasma fresco congelado, na dose de 15 ml/kg, até que o INR esteja inferior a 1,5, e vitamina K, na dose de 10 mg via oral, se possível, ou endovenosa.