

CAPÍTULO 44

 <https://doi.org/10.58871/ed.academic.00044.v2>

ESTUDO EM FEBRE AMARELA

STUDY IN YELLOW FEVER

DAVI RIBEIRO CAVALCANTE
Universidade de Fortaleza

ARIANA XIMENES PARENTE
Universidade de Fortaleza

CECÍLIA BRUNA DE ALMEIDA
Universidade de Fortaleza

JOSÉ VICTOR DE SOUZA BARREIRA
Universidade de Fortaleza

KAREN SUZYANNE COELHO GOMES
Universidade de Fortaleza

ANNA CECÍLIA NUNES DOS SANTOS
Universidade de Fortaleza

RESUMO

Objetivo: O estudo almeja sistematizar os principais tópicos a respeito da febre amarela, ressaltando suas características clínicas, fisiopatologia, profilaxia, diagnósticos e tratamentos.

Metodologia: A metodologia utilizada para selecionar as informações dividiu-se em 3 períodos, sendo inicialmente a busca em bases de dados médicas sobre o tema, além de aprofundamento em livros de referência médica sobre infectologia e a definição de conceitos médicos atualizados.

Resultados e Discussão: No Brasil a Febre Amarela é mais frequente em homens entre 15 e 35 anos, possuindo dois ciclos virais principais, o silvestre e o urbano, havendo sido notificados novos casos do primeiro em 2018. É um vírus de viscerotropismo de disseminação hematológica, após a penetração no hospedeiro o vírus se multiplica no sistema linfático e é disseminado pelo sistema hematopoiético, atingindo primeiro o fígado, o baço e

posteriormente se disseminando em outros sistemas podendo levar a instabilidade hemodinâmica no organismo do hospedeiro. Podendo apresentar quadro clínico diverso, a suspeita de Febre Amarela em um paciente deve ser observada com atenção, tendo em vista a possibilidade de evolução para quadros mais graves em poucos dias. As principais formas de confirmação da doença são o diagnóstico por isolamento viral, que utiliza a técnica (RT-PCR), e o diagnóstico sorológico, feito pela técnica (Mac-ELISA). Quanto ao tratamento, devemos focar na classificação de risco do paciente e tomar medidas adequadas para cada grupo, obtendo, assim, um cuidado mais eficaz. A profilaxia contra a febre amarela consiste na imunização com a vacina (YF-17D), sendo indicada para os indivíduos que vivem em áreas endêmicas de febre amarela, ou que irão viajar para locais endêmicos. **Considerações Finais:** Conclui-se que os dados obtidos de atualização sobre Febre Amarela trazem informações recentes e fornecem dados atuais em bases confiáveis, podendo ser utilizadas para futuros trabalhos.

Palavras-chave: Febre Amarela; Terapêutica; Diagnóstico.

ABSTRACT

Objective: Systematize this disease's main topics highlighting its clinical characteristics, pathophysiology, prophylaxis, diagnoses, and treatments. **Methodology:** The methodology used to select the information was divided into 3 periods, initially the search in medical databases on the subject, in addition to deepening in medical reference books on infectology and the definition of updated medical concepts. **Results and Discussion:** The Yellow Fever is more common in males between 15 and 35 years old, in Brazil. It has two types of viral cycles in the country, the wild, that had new cases notifications in 2018, and the urban. It is a virus that has vicerotropism and hematological dissemination, after the inoculation in the human host it replicates in the lymphatic system and spreads to other tissues by the hematopoietic system. The virus arrives at the liver first, then hits the spleen and spreads to other systems causing hemodynamic instability and it can lead to shock. Since it may present a different clinical picture, the suspicion of Yellow Fever in a patient must be carefully observed, considering the possibility of evolution to more serious conditions in a few days. Ways to confirm the disease are the viral isolation diagnosis, which uses the technique (RT-PCR), and the serological diagnosis, made using the technique (Mac-ELISA). The treatment is based on

the patient's risk classification and take appropriate measures for each group, thus obtaining more effective care. Prophylaxis against yellow fever consists mainly of immunization with the vaccine (YF-17D), being indicated for individuals who live in endemic places of yellow fever, or who will travel to endemic places. **Final Considerations:** It is concluded that the data obtained from the update on Yellow Fever bring recent information and provide current data on reliable bases, and can be used for future research.

Keywords: Yellow Fever; Therapeutics; Diagnosis

1. INTRODUÇÃO

A febre amarela trata-se de uma doença infecciosa aguda imunoprevenível causada por um arbovírus pertencente ao gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae* e ainda está em processo de expansão em países, como o Brasil (INFECTOLOGIA, 2015). O ciclo viral dessa doença ocorre em meio silvestre, já que seus principais reservatórios são os primatas, tendo como vetores, os mosquitos do gênero *Haemagogus*. Porém, graves epidemias podem surgir, se houver disseminação desse patógeno nas cidades. Nesse caso, o homem torna-se o reservatório e o mosquito *Aedes aegypti* torna-se o vetor. A infecção por febre amarela possui uma disseminação linfática e hematogênica, gerando repercussões sistêmicas que afetam múltiplos órgãos, como coração, fígado, rins e timo. Entretanto, essa doença apresenta quadros clínicos muito variados, sendo, desde leves e moderados, em 30% dos casos, até casos malignos que cursam com disfunção de múltiplos órgãos, icterícia e hemorragias, evoluindo para óbito em 5 a 10% dos casos (INFECTOLOGIA, 2015). Em um início abrupto da doença, os sintomas mais clássicos são febre, cefaléia intensa, epistaxe, sangramento gengival leve, náuseas, vômitos, dor lombossacral e mialgia generalizada (INFECTOLOGIA, 2015). As principais formas de diagnóstico da febre amarela são o diagnóstico virológico, utilizando a reação em polimerase de cadeia precedida por transcrição reversa e o diagnóstico sorológico, feito na fase aguda da doença, por intermédio

da técnica imunoenzimática (Mac - ELISA), com o fito de encontrar anticorpos IGM nas amostras do indivíduo infectado (WAGGONER, 2018). Não há drogas específicas com uma eficácia considerável contra o vírus da febre amarela, realizando-se, portanto, apenas o oferecimento de terapia intensiva aos casos mais graves e tratamento sintomático aos casos mais leves. Nesse cenário, com tratamentos ainda inespecíficos e uma sintomatologia problemática, é imprescindível reforçar a importância da profilaxia contra a doença imunoprevenível em questão, que é realizada com a imunização pela vacina YF-17D, a qual confere proteção de quase 100% aos indivíduos que receberam a aplicação (INFECTOLOGIA, 2015). Em suma, o estudo visa a sistematizar os principais tópicos a respeito da febre amarela, ressaltando suas características clínicas, fisiopatologia, profilaxia, diagnósticos e tratamentos.

2. METODOLOGIA

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas principais bases de dados médicas, visando reunir referências comprovadas e atualizadas para basear as informações utilizadas sobre a Febre Amarela para este capítulo de atualização.

Inicialmente selecionou-se os principais artigos e periódicos sobre o assunto abordado, com as palavra-chaves “Febre Amarela” e “Yellow Fever”, nas bases de dados médicas PubMed e Scielo, utilizando os descritores de filtros temporais entre 2017 a 2022, tendo como resultado a escolha de 7 artigos/periódicos relevantes.

Para preencher as lacunas restantes, foi realizada uma busca nas referências médicas sobre infectologia, que teve como resultado a seleção de 6 livros que são referentes ao assunto ou possuem capítulos que discutem a Febre Amarela, a título de exemplo o Tratado de Infectologia, de Veronesi, 2015.

Para finalizar, pesquisou-se a definição de conceitos que necessitavam de um esclarecimento maior, baseado em preceitos aceitos e confirmados pela OMS e Pan American Health Organization.

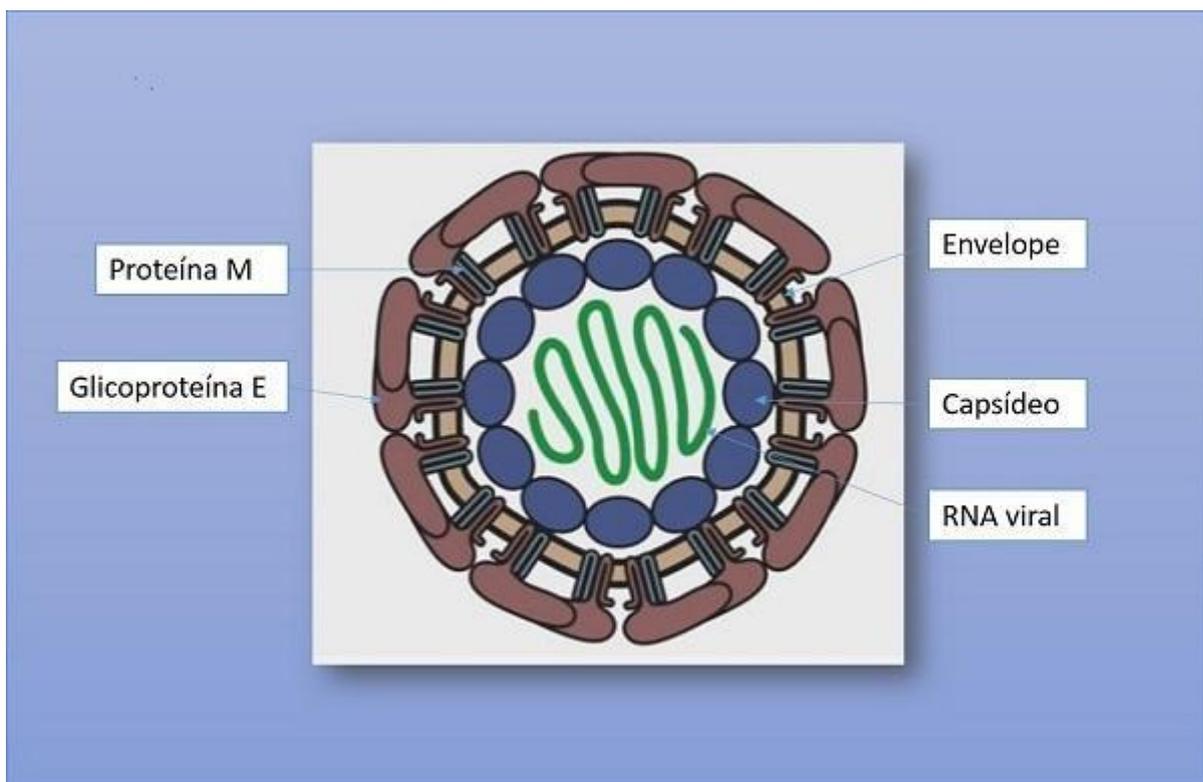
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Agente Etiológico:

Vírus de RNA de fita única, envelopado, da família Flaviviridae e do gênero Flavivirus (LAURETI, 2018). No seu genoma há milhares de nucleotídeos que codifica uma poliproteína

que irá clivar em três proteínas estruturais (C- core, PrM/M- membrana e Env- envelope) e sete não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). Há sete genótipos principais, cinco se encontram na África e dois nas Américas (SALOMÃO, 2017).

A composição do vírion imaturo se dá por um envelope lipídico de camada dupla do próprio hospedeiro revestidos das proteínas PrM/M, que se cliva e proteína M (age na penetração celular do vírus) quando o vírion é liberado e desdobra a glicoproteína E (funde a membrana viral com a membrana da célula hospedeira), e Env e o nucleocapsídeo é composto pela proteína C (LAURETI, 2018).



CANGUSSU, Lúcia. Febre Amarela: o que você precisa saber?

Epidemiologia

A febre amarela é uma enzootia, ou seja, afeta os animais viventes em certas regiões, porém ela acomete os seres humanos através do mediador, seu agente etiológico *Aedes aegypti* (SALOMÃO, 2017). A transmissão inter-humana urbana pode gerar grandes epidemias e impactar a saúde pública. Ela é uma doença de notificação compulsória, mesmo se suspeita da doença (SALOMÃO, 2017).

É mais frequente no sexo masculino e a idade média é de 15 à 35 anos, podendo ter como justificativa uma maior exposição a ambientes de florestas (LITVOC, 2018). Os meses

de maior incidência são de dezembro a maio, pois é quando acontecem os regimes chuvosos no Brasil (LITVOC, 2018).

O vírus tem como reservatório os mosquitos, do gênero *Haemagogus* e *Sabethes*, e os macacos e a transmissão acontece quando humanos entram em territórios de florestas para práticas de atividades extrativistas ou turísticas (LITVOC,2018). Já o ciclo urbano viral acontece mediante o vetor *Aedes Aegypti*, felizmente, mediante os amplos recursos voltados às campanhas de vacinação a partir da década de 1930, houve o controle da forma urbana da febre amarela nas Américas, com a erradicação do agente etiológico em 1954 (SALOMÃO, 2017). Porém, no Brasil as formas silvestres persistiram e com migração para estados das regiões centro, sul e sudeste, especialmente em São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, havendo um surto da doença em dezembro de 2016 (LITVOC,2018). Apesar de em setembro de 2017 o Ministério da Saúde ter declarado o término das transmissões de novos casos, houveram notificações no mesmo ano em São Paulo. Sendo então notificados 183 novos casos de janeiro de 2017 a Fevereiro de 2018 em São Paulo, 77 casos em Minas Gerais e 27 no Rio de Janeiro (LITVOC,2018).

A África é o local de origem da doença, havendo 3 padrões de transmissão: a silvestre, a intermediária e a urbana. O ciclo silvestre envolve os vetores do gênero *Aedes*, *A. africanus* e *A. opok*, na África Central em florestas tropicais, possuem hábitos noturnos e é incomum a infecção humana. O ciclo intermediário acontece na savana, ou seja, em áreas mais secas com cobertura florestal baixa e rasa, com predominância na África Ocidental, sendo os vetores da febre amarela humana. Por fim, ocorrem as epidemias urbanas pelo *Aedes aegypti*, principalmente na Angola, porém havendo um maior controle pelas campanhas vacinais que abrange 70% da população no país (SALOMÃO, 2017).

Fisiopatologia

O vírus amarílico selvagem é viscerotrópico, então após a inoculação viral no hospedeiro, mediado pelo vetor, as células dendríticas do sistema imune do indivíduo fagocita as partículas virais e as levam para o sistema linfático e linfonodo adjacente (LAURETI, 2018). Dentro do linfonodo há a multiplicação das partículas virais que são liberadas na corrente sanguínea. Ao chegar ao fígado os vírus se multiplicam nas células de Kupffer em até 24 horas, voltam à corrente sanguínea e vão até o baço, o coração e rins. No fígado o vírus pode causar hepatotoxicidade por necrose eosinofílica em zona medial, poupa a região centrolobular e periportal, levando a degeneração gordurosa, esteatose e apoptose de hepatócitos (corpúsculos de Councilman). Na região periportal há infiltração inflamatória de

linfócitos TCD4+ e CD8+ e das células Natural Killer (NK), plasmócitos e neutrófilos (SALOMÃO, 2017).

No rim, também há necrose eosinofílica, apoptose e liquefação gordurosa das células tubulares sem infiltrado inflamatório. Pode haver alteração da função glomérulos causando proteinúria (SALOMÃO, 2017).

O vírus estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL-2 e IL-6, interferonas alfa e gama, fator de necrose tumoral (TNF- α e TNF- β) e fator de transformação de crescimento B (TGF- β) levando a lesão celular, formação de radicais livres de oxigênio. Esse estado inflamatório pode causar instabilidade hemodinâmica, lesões no endotélio que desencadeiam trombos, hipóxia do tecido, estado de coagulação disseminado, hipotensão e choque (SALOMÃO, 2017).

No coração, o vírus ataca diretamente os cardiomiócitos levando a apoptose que contribui para o choque e falência de órgãos.

A resposta humoral faz parte da patogênese como um fator protetor, manifestando anticorpos neutralizantes específicos, IgM nas primeiras semanas de infecção, com proteção permanente à doença (SALOMÃO, 2017).

Manifestações Clínicas

Uma abordagem didática das manifestações clínicas mais comuns da Febre Amarela compreende ao reconhecimento das fases clássicas da doença e como a intensidade e os tipos de achados clínicos podem variar em cada uma delas (Ministério da Saúde, 2020). Para a denominada fase de infecção, que dura entre 2 a 6 dias, os sintomas esperados são febre, cefaléia, mialgia, astenia e náuseas, assim como alterações urinárias (oligúria ou anúria).

Após a fase de infecção, ocorre um período de melhora da doença (fase de remissão), com declínio na intensidade dos sintomas, chegando a perdurar por algumas horas a poucos dias. Por fim, em decorrência de resposta inflamatória generalizada, pode haver uma fase toxêmica, onde os sintomas voltam a aparecer em maior intensidade, acompanhados por achados de gravidade como vômitos em “borra de café”, diarreia, icterícia, albuminúria, hemorragia gengival, hematúria e hematomas (Ministério da Saúde, 2017).

Um dado clínico que pode aparecer é o chamado sinal de Faget (bradicardia acompanhada de febre elevada), entretanto, não pode ser considerado um achado específico da doença. Devemos destacar, ainda, a possibilidade de quadros assintomáticos ou oligossintomáticos, assim como o avanço da fase infecciosa diretamente para a fase toxêmica, sem passar pela etapa de remissão (Xavier et. al, 2018). Felizmente, apenas a minoria dos

casos estão associadas a sintomas mais graves, estando a maior parte dos infectados no grupo com manifestações mais leves.

Diagnóstico

A principal definição de caso suspeito para a Febre Amarela aceita pela OMS consiste no surgimento de um quadro icterico inserido em uma janela temporal de 14 dias após o início dos sintomas com doença febril aguda. (World Health Organization. 2008).

Para a conclusão clínica precisa do diagnóstico, é necessário associar os critérios clínicos característicos da infecção viral com os resultados dos exames laboratoriais. Tais informações são então utilizadas para confirmar ou rejeitar os casos enquadrados como suspeitos.

O chamado diagnóstico laboratorial e sua consequente especificidade depende predominantemente de 3 aspectos: do vírus retirado do soro isolado contaminado, da demonstração de antígenos e da resposta humoral desenvolvida contra esse vírus pelo organismo infectado. (Veronesi, 2015). Também pode estar associado a estudos anatômicos ou biópsias hepáticas de casos fatais, com a finalidade de reunir dados que expliquem a interação biológica e suas consequências prejudiciais ao funcionamento correto do órgão afetado.

Para os pacientes que procuram tratamento médico após os primeiros dias sintomáticos, o diagnóstico necessita ser apoiado por um alto grau de suspeição clínica e a realização de exames laboratoriais específicos. (Waggoner JJ, Rojas A, Pinsky BA. 2018).

Outra informação relevante sobre a precocidade da confirmação apoia-se no vírus ser mais facilmente isolado do soro obtido durante os primeiros quatro dias de doença, apesar de ser possível encontrar resquícios mesmo após 14 dias da infecção inicial.

Os principais métodos disponíveis para o laboratório clínico incluem cultura viral (tendo o expoente de culturas de células de mosquito), sorologia, testes moleculares e detecção de antígeno. (Pan American Health Organization. 2018).

Especificamente, o diagnóstico sorológico faz uso da técnica imunoenzimática (Mac-ELISA) para detecção de anticorpos IgM contra o vírus, na fase aguda. Existem outros testes sorológicos utilizados, como testes de inibição da hemaglutinação (HI), fixação do complemento (FC), imunofluorescência indireta (IEI) e neutralização (NT) sendo a maioria dos anticorpos detectáveis na primeira semana da doença. (Veronesi, 2015).

No que diz respeito aos testes de isolamento viral, são utilizados os métodos de inoculação intracerebral, principalmente em camundongos.

Por último, a reação em cadeia da polimerase precedida por transcrição reversa do RNA viral em DNA (RT-PCR) faz-se importante ressaltar pela rapidez e alta sensibilidade para o diagnóstico.

Tratamento

Como já destacado anteriormente, a Febre Amarela se apresenta em fases e pode se manifestar de formas mais brandas ou com acometimentos graves a diversos órgãos. Dessa forma, o acompanhamento do paciente com suspeita da doença deve ser realizado de forma cuidadosa e sempre atenta aos sinais de alarme e gravidade. O manejo clínico adequado para esses pacientes, independente do estado vacinal, inicia com a classificação de gravidade do paciente (Ministério da Saúde, 2020). A forma leve compreende aos pacientes sem sinais de alarme ou gravidade, já os pacientes classificados com quadros moderados possuem apenas os sinais de alerta (vômitos, dor abdominal, diarreia) e quanto aos pacientes com quadro grave, podemos identificar os chamados sinais de gravidade (alteração de consciência, sonolência, oligúria, hipotensão, sangramentos, insuficiência respiratória).

- **Abordagem do paciente com quadro leve**

Nesses casos o acompanhamento deve ser realizado ambulatorialmente (Ministério da Saúde 2018).

1. Hidratação: Preferencialmente por via oral. Via endovenosa na proporção 30ml/kg/dia de cristalóides se intolerância da via oral.
2. Prescrever analgésicos e antipiréticos conforme necessidade do paciente. Não é indicado o uso de AAS e AINES para controle dos sintomas.
3. Repetir exames laboratoriais (hemograma, INR, creatinina e TGP) após período de 48h em remissão dos sintomas
4. Manter o paciente em observação clínica por 48h após a remissão da febre

- **Abordagem do paciente com quadro moderado**

1. Para esses casos, a internação hospitalar está indicada
2. Iniciar hidratação por via oral conforme aceitação do paciente. Se necessário, iniciar hidratação por via endovenosa com cristalóide (20ml/kg/h). Reavaliar o paciente após 1h.
3. Prescrever sintomáticos. Novamente não é indicado o uso de AAS ou AINES

4. Reavaliar o paciente de forma clínica a cada 4h e checar os parâmetros ambulatoriais a cada 12h (hemograma, INR, creatinina e TGP).

- **Abordagem do paciente com quadro grave**

1. Internar o paciente e avisar a Unidade de Terapia Intensiva
2. Manter cabeceira elevada a entre 30° e 45°
3. Hidratação por via intravenosa com cristalóide com objetivo de manter a volemia do paciente estável
4. Monitorar e controlar os sinais vitais

Na abordagem do paciente com Febre Amarela deve ser realizada a notificação do caso. Independente da gravidade do quadro apresentado, após recuperação do paciente deve ser indicada a vacinação para a doença caso este não tenha recebido imunização (Ministério da Saúde, 2020).

Profilaxia

Na febre amarela, as principais medidas de profilaxia se baseiam na vacinação, no combate ao vetor da doença, que resumidamente, seria o combate dos reservatórios de mosquitos, como pneus com água parada e o uso de inseticidas, buscando diminuir o número de mosquitos e seus locais de propagação, e também na proteção da população contra a infecção pelo vetor, sendo importante, por exemplo, o uso de repelente e roupas que cubram bem as regiões desprotegidas do corpo. A vacinação é a principal e mais disseminada forma de prevenção da febre amarela, sendo vacinas de vírus vivo atenuado em embriões de galinha, a cepa mais utilizada é a 17D, sendo atualmente a de maior importância, possuindo até 98% de imunogenicidade. Tem sua eficácia após no máximo 10 dias depois de sua aplicação, com os anticorpos protetores sendo notados após esse intervalo de tempo, sendo o motivo da necessidade da aplicação da vacina pelo menos 10 dias antes da ingressão em alguma área endêmica. A vacina é comprovadamente eficaz, possuindo número irrisório de falha vacinal, foram reconhecidos apenas 18 casos em mais de 540 milhões de doses. Sua vacina não é indicada para todos os indivíduos, somente para residentes ou viajantes para os estados das regiões Norte e Centro-Oeste, Minas Gerais e Maranhão, alguns municípios dos estados do Piauí, Bahia, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul ou para pessoas que irão viajar para países endêmicos. Os viajantes para essas áreas devem ser vacinados pelo menos 10 dias antes da viagem. Em algumas pessoas, antes de realizar a imunização, se faz

necessária uma análise criteriosa, para investigar se os benefícios da vacinação são maiores do que os possíveis malefícios que ela pode trazer, como pessoas com doenças agudas febris moderadas ou graves, doadores de sangue ou órgãos, pessoas infectadas pelo HIV, assintomáticos e com imunossupressão moderada, de acordo com a contagem de células CD4. E a vacinação é contraindicada para pessoas infectadas pelo HIV com imunossupressão grave, para crianças com menos de 6 meses e para pessoas com histórico de anafilaxia comprovada.

4. CONCLUSÃO

Desse modo, os dados obtidos neste capítulo de atualização sobre Febre Amarela trazem informações recentes sobre seu agente etiológico, epidemiologia da doença nos últimos anos no Brasil, fisiopatologia com suas principais manifestações clínicas, diagnóstico clínico e laboratorial mais utilizados, medidas de tratamento, prevenção e controle. Ressalta-se, ainda, que algumas medidas de profilaxias, a exemplo das vacinas, são fundamentais para o controle da doença e os esforços de vacinação não podem ser deixadas apenas para os momentos de "crise". Associado a isso, faz-se necessário a ampliação da capacidade do sistema de vigilância para torná-lo capaz de detectar também os casos menos exuberantes.

Assim, esta pesquisa fornece dados atuais em bases confiáveis, podendo ser utilizada para futuros trabalhos.

REFERÊNCIAS

DWEIK, R.; STOLLER, J. K. Doenças pulmonares obstrutivas: DPOC, asma e doenças relacionadas. In: SCANLAN, C. L.; WILKINS, R. L.; STOLLER, J. K. **Fundamentos da terapia respiratória de Egan**. São Paulo: Manole, 2001. p. 457-478.

ESCOSTEGUY, Claudia Caminha et al. **Yellow fever: profile of cases and factors associated with death in a hospital in the State of Rio de Janeiro, 2017–2018**. Revista de Saúde Pública [online]. 2019, v. 53.

FISCHER, G. A. Drug resistance in clinical oncology and hematology introduction. **Hematol. oncol. clin. North Am.**, v. 9, n. 2, p. 11-14, 1995.

KISNER, C.; COLBY, L. A. **Exercícios terapêuticos: fundamentos e técnicas**. São Paulo:

Manole, 1998. 746 p.

LAURETI, M; NARAYANAM, D. et al. Flavivirus Receptors: Diversity, Identity, and Cell Entry. **Frontiers in Immunology**. v. 9, n. 2180, p. 1-11, 2018.

LITVOC, M; NOVAES, C; LOPES, M. Yellow Fever. **Rev. Assoc. Med Bras.**, v. 64, n. 2, p. 106-113, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasília-DF). Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de manejo clínico da Febre Amarela**. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, [s. l.], 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasília-DF). **Febre Amarela: Guia para Profissionais de Saúde**. Secretaria de Atenção à Saúde, [s. l.], 2017.

Pan American Health Organization. 2018. Laboratory diagnosis of yellow fever virus infection. **Pan American Health Organization**, Washington, DC.

SALOMÃO, R. Infectologia: Bases Clínicas e Tratamento. In: BURATTINI, M. **Febre Amarela e Outras Febres Hemorrágicas da América do Sul**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2017. p. 457-468.

SILVA, R. N.; OLIVEIRA, R. Os limites pedagógicos do paradigma da qualidade total na educação. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFPe, 4., 1996, Recife. **Anais do II Congresso de Iniciação Científica da UFPe**. Recife: UFPe, 1996. p. 21-24. (referência de anais de congresso/simpósio).

VERONESI, Ricardo. **Tratado de Infectologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

WAGGONER JJ, ROJAS A, PINSKY BA. 2018. **Yellow fever virus: diagnostics for a persistent arboviral threat**. *J Clin Microbiol* 56:e00827-18.
<https://doi.org/10.1128/JCM.00827-18>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2008. WHO—recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. **World Health Organization**, Geneva, Switzerland.

XAVIER, Analúcia R. et al. **Yellow fever: laboratorial diagnosis and clinical manifestations**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [online]. 2018, v. 54, n. 5, pp. 296-305.