

DESFECHO FAVORÁVEL DE UM CASO DE FEBRE AMARELA GRAVE: RELATO DE CASO

FAVORABLE OUTCOME OF A CASE OF SERIOUS YELLOW FEVER: CASE REPORT

MARCOS TADEU TRINDADE-FILHO¹, JOÃO VÍTOR FAUAZE VIEIRA¹, THAYS OLIVEIRA ROCHA¹, MARIANA SOUZA CALHEIRA PEREIRA¹, THAÍS CARREIRO DE MORAIS¹, MARIANE BARBOSA FINOTTI¹, HENRIQUE PASSOS WEIDIG¹, AUGUSTO DAMASCENO DUARTE¹, MATEUS FERNANDES LOPES MARTINS¹, EBERALDO SEVERIANO DOMINGOS², LORENA SOUZA RODRIGUES³, LÍVIA MARIA BARROS SILVA BUENO^{3*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES); 2. Médico Nefrologista do Hospital Márcio Cunha (HM); 3. Médica especialista em Clínica Geral pelo Hospital Márcio Cunha (HMC).

* Avenida Kiyoshi Tsunawaki, 41, Bairro das Águas, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35160-158. livia.maria.bsbueno@gmail.com

Recebido em 04/09/2018. Aceito para publicação em 27/12/2018

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Febre amarela (FA) é uma doença infecciosa febril não contagiosa, que ocorre em florestas de áreas tropicais como a América do Sul e África. O Brasil já registrou vários casos de FA e passa por um surto que teve início em dezembro de 2016. Durante o ano de 2017 foram notificados em Minas Gerais 1697 casos, dos quais 585 foram confirmados em 72 municípios. Este estudo tem como objetivo relatar o caso clínico de uma paciente internada em Unidade de Terapia Intensiva com a doença em sua forma grave.

PALAVRAS-CHAVE: Febre Amarela, infectologia, terapia intensiva, saúde pública.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Yellow fever (AF) is a non-contagious febrile infectious disease that occurs in forests in tropical areas such as South America and Africa. Brazil has reported several cases of AF and is experiencing an outbreak that began in December 2016. During the year 2017, 1697 cases were reported in Minas Gerais, of which 585 were confirmed in 72 municipalities. This study aims to report the clinical case of a patient hospitalized in the Intensive Care Unit with the disease in its severe form.

KEYWORDS: Yellow Fever, infectology, intensive therapy, public health.

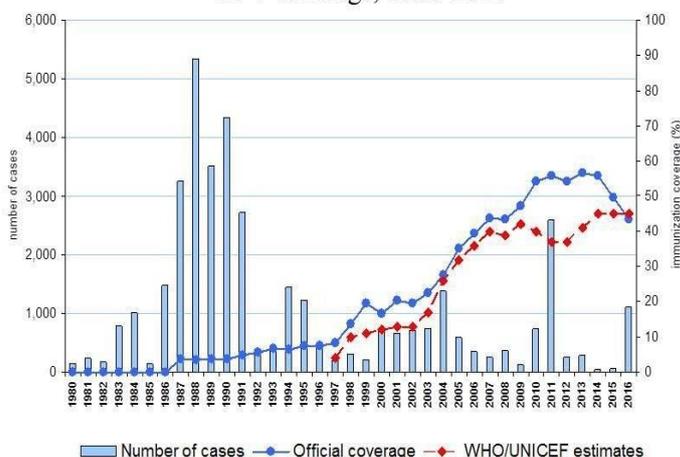
1. INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é causada por um vírus do gênero Flavivirus (família Flaviviridae)¹ e é transmitida ao homem através de picadas de mosquitos hematófagos da família Culicidae, comumente dos gêneros Aedes e Haemagogus². É caracterizada como uma doença infecciosa febril não contagiosa, que ocorre em florestas de áreas tropicais como a América do Sul e África^{1,2}.

A FA tem duas formas conhecidas, a urbana e a silvestre e ambas podem desenvolver tanto um quadro assintomático quanto manifestações graves seguidas de óbito³. Apesar da grande diminuição dos casos e surtos

de FA ocorrida na década de 1940 com a introdução da vacina de vírus atenuado, em regiões como a África nos últimos anos observou-se um número crescente de indivíduos com comprometimento imunológico, principalmente devido a infecção pelo HIV, e a não manutenção da vacinação de alta cobertura nestas regiões endêmicas, o que levou ao ressurgimento da FA^{3,4}.

Yellow fever global annual reported cases and YFV coverage, 1980-2016



Source: WHO/IVB database, 2017
194 WHO Member States.
Data as of 19 July 2017

Figura 1: Casos reportados de Febre Amarela de 1980- 2016. **Fonte:** WHO, 2017.

Entre a década de 1980 e 2012 a Organização Mundial de Saúde (OMS) recebeu notificação de 150 surtos em 26 países da África⁴. Nos últimos anos a FA reapareceu como uma ameaça para a saúde pública (Figura 1) São 49 países considerados endêmicos e cerca 1 bilhão de pessoas são consideradas parte da população de risco⁵. O Brasil já registrou vários casos de FA (Figura 2) e passa por um surto que teve início em dezembro de 2016 e que até março de 2017

registrava 574 casos confirmados⁵.

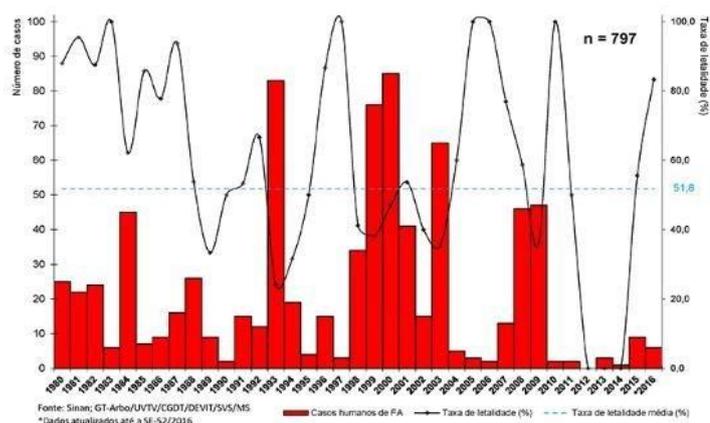
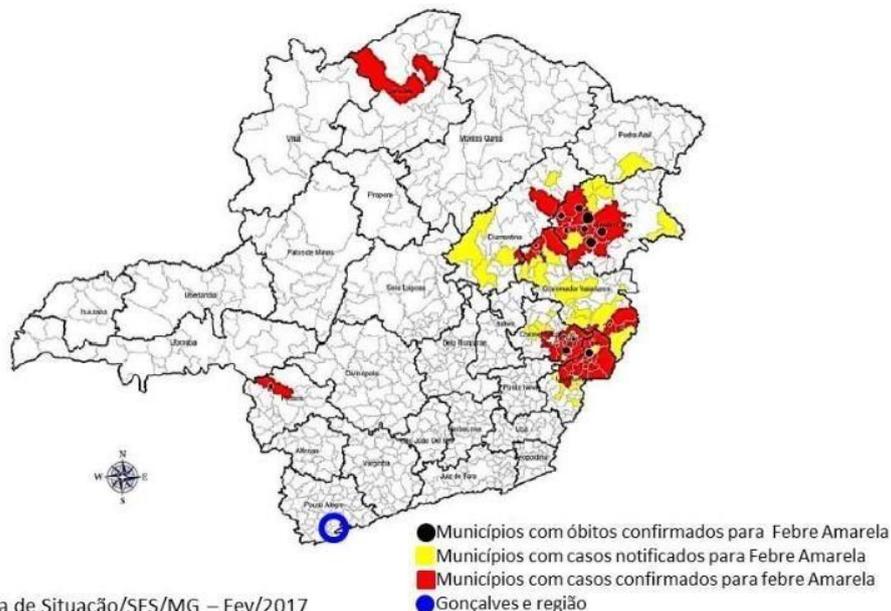


Figura 2. Série histórica do número de casos humanos confirmados de febre amarela silvestre e a letalidade no Brasil, 1980 a 2016.

Fonte: <http://portalsaude.saude.gov.br>

Durante o ano de 2017 foram notificados em Minas Gerais 1697 casos, dos quais 585 foram confirmados em 72 municípios (Figura 3). Considerando-se o total de notificações, registraram-se 227 óbitos, 162 confirmados como FA, o que resultou numa taxa de letalidade de 34%. Além dos casos confirmados na população mineira, há registro de epizootias em mais da metade das cidades do estado, 143 confirmadas para FA6 (Figura 4).



Fonte: Sala de Situação/SES/MG – Fev/2017

Figura 3. Distribuição dos casos confirmados e notificados de Febre Amarela em Minas Gerais (dez 2016- Mar 2017). Fonte: SES-MG

Os casos de FA são mais comuns em homens jovens, porém a maior taxa de letalidade é presente na faixa etária de crianças e idosos⁵. Os surtos ocorrem geralmente entre dezembro e abril, o que corresponde ao verão do Brasil, registrando a forte relação da FA com a sazonalidade³.

A região do norte de Minas tem o menor índice do estado de vacinação. Apesar do percentual

recomendado pelo Ministério da Saúde ser de 95% da população, mais de 30% dos municípios desta região não chegam a ter 80% da população vacinada, estima-se que mais de 200 mil pessoas ainda não receberam a vacina⁶. As justificativas para a ocorrência da epidemia é a falta de notificação de epizootias pelos municípios e a baixa cobertura vacinal no governo anterior: a análise retrospectiva da cobertura vacinal nas regiões de maior incidência é capaz de fornecer informações quanto ao rigor das políticas de imunização nestas áreas^{3,6}.

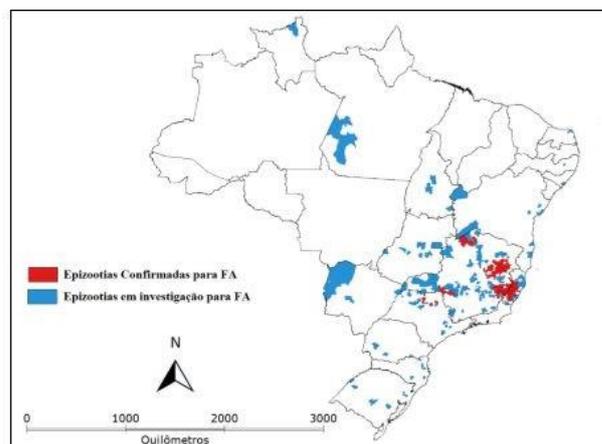


Figura 4. Distribuição geográfica das epizootias em primatas não humanos suspeitas de febre amarela notificadas à SVS/MS até fevereiro de 2017. Fonte: Ministério da Saúde

Os seres humanos contraem a FA ao serem picados por mosquitos silvestres infectados pelo vírus. O período de incubação (tempo entre a exposição ao mosquito ao aparecimento dos sintomas) dura geralmente de 3 a 6 dias e o de transmissibilidade (homem infectado transmite o vírus para um mosquito vetor se picado) varia entre 24 horas até 5 dias do início do quadro clínico. Os mosquitos infectados têm um período de transmissibilidade médio para o homem de 6 semanas⁷.

Os sintomas mais comuns da FA são febre, mialgia, cefaleia, inapetência, náuseas e vômitos e são aliviados com o uso de analgésicos e antitérmicos^{7,8}. Quadros assintomáticos são observados em metade dos casos, porém formas graves e malignas podem acometer até 60% dos pacientes. A FA grave ocorre com uma cefaleia e mialgia mais intensas, vômitos frequentes, icterícia, oligúria ou manifestações hemorrágicas, como hematêmese ou epistaxe⁷. Já quando a evolução é dita maligna há uma remissão dos sintomas iniciais,

seguida de agravamento da icterícia, injúria renal aguda e fenômenos hemorrágicos de grande monta^{7,8}.

Clinicos	Laboratoriais
Icterícia (pele ou escleras amareladas) Hemorragias Colúria – urina “cor de coca-cola” Oligúria – diminuição de volume urinário Vômitos constantes Diminuição do nível de consciência Dor abdominal intensa	Hematócrito em elevação (20% acima do valor basal prévio ou valor de referência) Transaminases acima de 10 vezes o valor de referência (TGO é geralmente mais elevada que TGP, diferentemente da hepatite aguda) Creatinina elevada Coagulograma alterado (ex.: Tempo de Coagulação >20 min).

Figura 5: Quadro clínico da Febre Amarela. **Fonte:** SAS/MS

A FA é de difícil diagnóstico porque o quadro de sintomas é muito inespecífico. Pacientes que apesentem febre com duração de até 7 dias, e com mais dois sintomas como mal-estar, cefaleia, mialgia, lombalgia, manifestações hemorrágicas ou icterícia, são candidatos ao diagnóstico de FA. Na anamnese deve-se coletar informações sobre viagens e passeios em regiões endêmicas ou ambientes silvestres ou rurais nos últimos 15 dias. Histórico vacinal negativo para FA ou vacina com período menor que 30 dias antecedentes a exposição a área de surto reforça a hipótese diagnóstica. Já na manifestação severa dos sintomas, deve ser realizado o diagnóstico diferencial com outras febres hemorrágicas, leptospirose e hepatite A^{7,8}.

Podem ser observadas alterações em exames laboratoriais inespecíficos, como hematócrito, TGO e TGP, creatinina, bilirrubina e coagulograma, contudo testes específicos podem ser solicitados como o RT-PCR e ELISA^{7,8}.

Mediante uma suspeita de FA o profissional de saúde deverá notificar as autoridades, já que a doença de notificação compulsória e imediata (grave, com risco de dispersão), de acordo com a Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016⁹. Após a conduta clínica inicial (anamnese detalhada, exame físico, os exames inespecíficos e específicos), se o paciente estiver em bom estado geral, exames laboratoriais pouco alterados, presença de acompanhante e possibilidade de retornar imediatamente ao serviço em caso de piora ou surgimento de algum sinal de alarme, o tratamento pode ser realizado ambulatorialmente com sintomáticos para dor e febre (Dipirona ou Paracetamol) e hidratação⁷.

A hospitalização do paciente em enfermaria é a conduta adequada se o paciente possuir um estado geral regular, desidratação moderada, sem alteração no nível de consciência e hemorragias ativas. Nestes casos a avaliação da diurese é obrigatória e a hidratação pode ser realizada via parenteral se necessário. O paciente ainda deve ser reavaliado de 4 em 4 horas, e os exames repetidos diariamente, ou sempre que surgir um sinal de alerta. Em caso de choque hipovolêmico, hemorragia intensa ou queda brusca no hematócrito é indicada a transfusão do concentrado de hemácias. A transfusão de plaquetas também é indicada no sangramento descontrolado, principalmente em caso de trombocitopenia e RNI elevado. O plasma fresco congelado é a melhor opção em casos de alterações na coagulação⁷.

Não existe tratamento específico para a FA. O

tratamento é baseado na melhora dos sintomas e prevenção de agravos. No caso de aparecimento de algum dos sintomas de gravidade ou malignidade (Figura 6) o paciente deverá ser encaminhado para a Unidade de Terapia Intensiva para receber suporte hematológico, VM e diálise se necessário⁷.

Forma	Sinais e sintomas	Alterações laboratoriais
Leve / moderada	Febre, cefaleia, mialgia, náuseas, icterícia ausente ou leve	Plaquetopenia Elevação moderada de transaminases Bilirrubinas normais ou discretamente elevadas (predomínio de direta)
Grave	Todos os anteriores Icterícia intensa Manifestações hemorrágicas Oligúria Diminuição de consciência	Plaquetopenia intensa Aumento de creatinina Elevação importante de transaminases
Maligna	Todos os sintomas clássicos da forma grave intensificados	Todos os anteriores Coagulação intravascular disseminada

Fonte: SAS/MS.

Figura 6. Sinais e Sintomas de gravidade ou malignidade da Febre amarela. **Fonte:** SAS/MS.

2. CASO CLÍNICO

Paciente 39 anos, sexo feminino iniciou quadro de febre, prostração e mialgia. Alguns dias depois procurou atendimento no norte de Minas Gerais e foi encaminhada a internação em hospital local. Evoluiu com piora progressiva do quadro e foi transferida para o Hospital Márcio Cunha (HMC) via Serviço Móvel de Emergência (SAMU) no quinto dia de hospitalização. Na admissão paciente sonolenta e hiporresponsiva, pupilas midriáticas e fotorreagentes, instável hemodinamicamente com pulso filiforme e extremidades frias. Desidratada, hipocorada, cianótica em extremidade, icterícia, afebril. Taquicárdica (138 bpm) e não houve leitura da pressão arterial (PA) no monitor, taquipneica (com cateter de O₂), porém sem esforço respiratório. Abdome tenso, doloroso a palpação e sonda vesical de demora (SVD) com hematúria importante.

Exames laboratoriais revelaram anemia, plaquetopenia, coagulopatia, altos níveis de ureia, LDH, e enzimas hepáticas (TGO e TGP). Logo, ao considerar-se o quadro clínico, as alterações laboratoriais e histórico vacinal negativo para febre amarela, a hipótese diagnóstica considerada foi de choque hemorrágico secundário à febre hemorrágica, provável Febre Amarela (FA). O tratamento então teve como meta o controle do choque, estabilidade hemodinâmica, monitorização invasiva e suporte intensivo. Foi coletado material para a realização da sorologia de FA pelo método de sorologia Elisa dia 27/01/2017 encaminhado para Fundação Ezequiel Dias (FUNED) cujo resultado foi positivo, confirmando a hipótese diagnóstica.

As medidas de suporte adotadas foram: protocolo transfusional com transfusão de concentrado de hemácias, plasma e plaquetas, ressuscitação volêmica e suporte com droga vasoativa para corrigir a instabilidade hemodinâmica e compensar sangramentos constantes em região oral e vaginal; paciente evoluiu com insuficiência respiratória com necessidade de intubação orotraqueal, ventilação Mecânica (VM) e

sedoanalgesia. Apresentava a admissão sinais de Injúria Renal Aguda com relato de necessidade de terapia renal substitutiva em hospital de origem, foi mantido durante internação acompanhamento com Nefrologia, realizado o tratamento conservador, com ajuste de dose dos antibióticos nefrotóxicos, hidratação e a prevenção da hipotensão.

No quinto dia de internação paciente apresentou episódio sugestivo de bacteremia. Assim, foi removido o cateter de diálise da veia femoral direita e inserido um novo dispositivo em veia subclávia direita, sem intercorrências e ampliou-se o esquema de antibiótico para Meropenem e Vancomicina e foram coletadas culturas. Após alguns dias do início do esquema antimicrobiana apresentou febre e secreção pelo tubo orotraqueal (TOT) e piora na leucometria, sugerindo um processo de pneumonia associada à ventilação mecânica. Ampliou-se a antibioticoterapia com a Colistina, mantendo-se o Meropenem e Vancomicina.

Paciente evoluiu com melhora clínica gradativa, sem sedação, acordada, atendendo a comandos, em ventilação mecânica em PSV com baixos parâmetros após 2 semanas de UTI Amarela. Hemodinâmica estável, sem necessidade de drogas vasoativas. Não apresentou sangramentos ou alterações no coagulograma. Após melhora clínica e laboratorial foi extubada, totalizando 15 dias de ventilação mecânica.

Após 20 dias de UTI a paciente foi encaminhada para a enfermaria. Permaneceu por mais 8 dias em internação neste local e recebeu alta devido a evolução favorável do quadro, totalizando 28 dias de internação hospitalar.

3. DISCUSSÃO

Historicamente, surtos de FA são descritos no Brasil de tempos em tempos, estando sua forma urbana erradicada desde 1942. Desde o fim de 2016 iniciou-se um novo surto e o principal estado acometido é Minas Gerais. Apesar das constantes ações preventivas adotadas pela Secretaria de Saúde, o vírus continua a expandir o território de ação, e casos já são registrados no Espírito Santo, Bahia e São Paulo¹⁰.

O foco é o mais grave nos últimos 10 anos e os motivos para tamanha expansão ainda não desconhecidos logo, todos os esforços são voltados para a prevenção de novos casos¹⁰. A vacinação é a ação preventiva mais importante, e em áreas de risco, como o norte de Minas Gerais, a meta vacinal é de 95% da população. As estratégias para ampliar a cobertura da população protegida incluem campanhas de vacinação em massa, vacinação infantil de rotina inclusa calendário anual do ministério da saúde (aos 9 meses) e imunoproteção dos viajantes que têm áreas endêmicas como destino. Uma única dose confere imunidade para a vida toda, não sendo necessário o reforço⁸. A vacina 17D é de vírus atenuado e assim tem algumas contraindicações, como imunossuprimidos e pessoas com mais de 60 anos. Como além das contraindicações a vacina apresenta várias reações pós vacinais, tem-se avaliado o desenvolvimento uma

vacina de vírus inativado e que também possa ser utilizada por alérgicos a ovo, a fim de se aumentar a porcentagem protegida da população¹¹.

A comparação entre as taxas de vacinação de uma população de risco em diferentes momentos serve de parâmetro para a analisar a conscientização da população do real risco da doença³.

Outro pilar importante na prevenção ao surto da FA é a vigilância de epizootias de primatas não humanos. Macacos doentes ou mortos podem indicar a presença do vírus da FA na região, e a notificação é obrigatória. Notificações tardias ou não realizadas podem retardar uma intervenção em áreas de alto risco e o manejo destes animais deve ser realizado por profissionais treinados e protegidos¹².

A taxa de letalidade é cerca de 6- Outras ações preventivas incluem a notificação precoce e busca ativa de indivíduos sintomáticos no local da infecção, ações educativas para a eliminação do Aedes, para evitar o ressurgimento da FA urbana; uso de repelentes, roupas impregnadas com permetrina, telas de proteção e mosquiteiros para evitar a picada do mosquito^{7,13}.

Não existe tratamento específico para a FA, logo terapias alternativas têm sido testadas para que haja a possibilidade de diminuição dos danos uma vez que a infecção já esteja instalada, como a terapia antiviral (TAV). A TAV em desenvolvimento idealmente seria de amplo espectro e seria eficaz contra qualquer vírus da família Flaviviridae. Um fármaco ideal seria seguro, barato, de rápida ação e alta eficácia¹⁴.

Na ocorrência de um surto a TAV poderia ser utilizada por qualquer morador de uma região endêmica que apresentasse qualquer sinal de infecção do vírus da FA. Salienta-se ainda que viajantes de regiões endêmica também poderia receber este fármaco logo que surgissem sinais ou sintomas e a TAV também poderia ser uma alternativa para os pacientes que não podem receber a vacina de vírus atenuado¹⁴.

Atualmente o paciente com FA moderada que apresente um dos critérios de piora do quadro para forma grave ou qualquer paciente que apresente sinal ou sintoma de gravidade ou malignidade desde o início da infecção é candidato a internação em UTI^{7,13}. As medidas devem ser implementadas assim que possível, já que tem influência no desfecho dos casos. Os protocolos preconizam a VM, hemodiálise (se injúria renal aguda), nutrição, sonda nasogástrica, uso de Omeprazol e Cimetidina, ressuscitação hídrica com uso de droga vasoativa, correção da acidose metabólica, transfusão de plasma fresco (se hemorragia), antibioticoterapia precoce na suspeita de infecção bacteriana⁷.

Deve-se salientar que após estabilização do quadro, na ausência dos sinais e sintomas de gravidade o paciente pode retornar à enfermaria. Para os pacientes com 10 dias de doença, o médico está autorizado a dar alta se: 24h sem febre, sem icterícia ou manifestações hemorrágicas e exames laboratoriais com estabilização das transaminases e plaquetas. Ausência de febre há 72h somado aos outros critérios também autoriza a alta

independentemente do tempo da infecção. Deve-se sempre orientar o paciente a retornar ao atendimento se febre, icterícia, hemorragia e alteração do nível de consciência^{7,13}.

4. CONCLUSÃO

É inegável o impacto da FA na saúde pública mundial. Desde o fim de 2016 no Brasil ocorre um surto e medidas preventivas têm sido adotadas para evitar a ocorrência de novos casos. Apesar destes esforços em regiões endêmicas é frequente encontrar-se cidadãos que fazem parte da população de risco com histórico negativo da vacinação da FA, como a paciente aqui relatada.

Adicionalmente, a vacina possui muitas contraindicações e pode causar reações pós-vacinais graves, então o desenvolvimento de uma nova vacina, bem como o desenvolvimento de uma terapia antiviral de amplo espectro que combata o vírus da FA, poderiam ser alternativas na prevenção da infecção, impedimento dos agravos e o bom prognóstico dos pacientes graves ou malignos. No relato apresentado a paciente era moradora de região de risco e apresentou sintomas clássicos (febre, prostração e mialgia), logo seria uma candidata a receber este fármaco assim que procurasse o atendimento médico. Esta intervenção precoce por ter alta eficácia e ação rápida poderia evitar que a infecção se instalasse completamente ou realizar a prevenção de agravos, garantindo a beneficência do indivíduo afetado e os gastos excessivos de uma UTI.

Nos casos em que a infecção já foi instalada, as equipes de saúde devem estar bem treinadas para reconhecer os sinais de gravidade ou malignidade, bem como as condutas adotadas pelo Ministério da Saúde e Sociedade Brasileira de Infectologia para que os pacientes possam ser prontamente encaminhados para as UTI's. A paciente do relato apresentou icterícia, hemorragia, alterações nas transaminases hepáticas, elevação do hematócrito, creatinina e ureia aumentadas, o que sugeriu a doença em sua forma grave. A transferência realizada em tempo hábil e a disponibilidade da vaga na UTI foram fatores essenciais para o desfecho favorável do quadro, bem como a monitorização constante, VM, suporte transfusional e antibioticoterapia precoce.

A grande maioria dos pacientes que desenvolvem a FA severa vão a óbito, mesmo com terapia intensiva. A paciente foi a única da UTI amarela do HMC que foi extubada e teve alta para a enfermaria, provavelmente por ser uma paciente jovem, sem demais comorbidades e por ter procurado atendimento no início do quadro.

Conclui-se então que são necessárias novas estratégias para aumentar a cobertura vacinal das regiões endêmicas, e que a população destas áreas de risco deve ser orientada quanto aos sinais e sintomas e critérios de gravidade para procurar atendimento de forma correta. Além disso, é papel das equipes de saúde realizar corretamente as notificações e encaminhamentos, bem como realizar corretamente o

manejo destes pacientes para que o quadro tenha sempre que possível um desfecho favorável.

REFERÊNCIAS

- [1] Monath, T.P.; Vasconcelos, P.F. Yellow fever. *Journal of Clinical Virology*. 2015; 64:160-173.
- [2] VASCONCELOS, P.F.C. Yellow fever. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003; 36(2):275-293.
- [3] Finotti *et al.*, Caracterização dos surtos de febre amarela no Brasil no período de 2001 a 2013. *Brazilian Journal of Clinical and Surgery Research*. 2017; 18(3):16-20.
- [4] Grobbelaar, A.A. et al. Resurgence of yellow fever in Angola, 2015–2016. *Emerging Infectious Diseases*. 2016; 22(10):1854.
- [5] MINAS GERAIS, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. SES-MG orienta municípios aumentar cobertura vacinal contra febre amarela. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/component/gmg/story/994-9-ses-mg-orienta-municipios-aumentar-a-cobertura-vacinal-contra-a-febre-amarela>. Acesso em: 01 de dez de 2017.
- [6] Brasil, Ministério da Saúde. Febre Amarela: guia para os profissionais de saúde. Disponível em bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/febre_amarela_guia_profissionais_saude.pdf. Acesso em: 29 de nov de 2017.
- [7] Organização Mundial De Saúde. Febre Amarela. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/pt/>. Acesso em 02 de dez de 2017
- [8] Brasil. Ministério da Saúde (Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016) Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=18/02/2016&jornal=1&pagina=23&totalArquivos=40>. Acesso em 23 de nov de 2017
- [9] Goldani, L. Z. Yellow fever outbreak in Brazil, 2017. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2017; 21(2):123-124.
- [10] Hayes, E.B. Is it time for a new yellow fever vaccine? *Vaccine*. 2010; 28(51):8073-8076.
- [11] Santa Catarina. Secretaria do Estado da Saúde. Programa De Vigilância E Controle Da Febre Amarela Em Santa Catarina. Disponível em: <http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/publicacoes/programa-controle-da-fa.pdf>. Acesso em 23 de nov de 2017
- [12] Sociedade Brasileira De Infectologia. Febre Amarela - Informativo Para Profissionais De Saúde. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/sbi-famarela-saude.pdf>. Acesso em 24 de nov de 2017
- [13] Julander, J.G. Experimental therapies for yellow fever. *Antiviral research*. 2013; 97(2):169-179.