

GRIPE H1N1

*ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS,
CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS*

ATUALIZAÇÃO

Prof. Dr. Artur Timerman

Mestre em Infectologia pela USP.

Médico infectologista do Instituto Dante Pazzanese, São Paulo.

Chefe do serviço de Infecção Hospitalar Prof. Edmundo Vasconcelos, São Paulo.



As informações contidas nesse material são de responsabilidade de seu autor e não refletem, necessariamente, as opiniões da Johnson&Johnson.

GRIPE

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS

ATUALIZAÇÃO

O Vírus

O vírus influenza é um RNA vírus, da família *Orthomyxoviridae*, sendo classificado em três gêneros: Influenzavirus A, Influenzavirus B e Influenzavirus C.

Influenzavirus A

Esse gênero é composto por somente uma espécie, o assim denominado vírus influenza A. Os pássaros aquáticos selvagens representam os hospedeiros naturais para a grande maioria dos vírus desse gênero. Ocasionalmente, esses vírus são transmitidos a outras espécies e podem então acarretar surtos devastadores em aves domiciliadas ou, então, darem origem a pandemias de influenza humana. Os vírus influenza do tipo A são os mais patogênicos dentre os três tipos de vírus influenza, correlacionando-se aos casos mais graves da doença. O vírus influenza A pode ser subdividido em diferentes sorotipos, tendo por base a resposta de anticorpos a esses vírus. Os sorotipos até hoje correlacionados a doença humana são os seguintes:

- H1N1, causador da pandemia de gripe espanhola em 1918; vírus da pandemia de 2009
- H2N2, causador da Gripe asiática em 1957
- H3N2, que causou a gripe de Hong-Kong em 1968
- H5N1, causador da assim denominada gripe aviária
- H7N7, que se correlaciona a excepcional potencial zoonótico
- H1N2, endêmico em seres humanos e suínos
- H9N2, H7N2, H7N3, H10N7

Influenzavirus B

Também é constituído por uma única espécie, denominado vírus influenza B, que infecta quase exclusivamente seres humanos. Esse tipo de vírus apresenta mutações numa frequência 2–3 vezes inferior ao tipo A. Por esse motivo, adquire-se um certo grau de imunidade contra esse sorotipo em idades precoces. Essa reduzida frequência de alteração antigênica, aliada à limitada diversidade de hospedeiros suscetíveis consubstancia o não advento de pandemias acarretadas pelo vírus influenza B.

Influenzavirus C

Também apresenta uma única espécie, o vírus da influenza C, que infecta humanos, cães e porcos, em algumas ocasiões acarretando tanto doença grave como também surtos epidêmicos

localizados. Não obstante, o vírus da influenza C é menos comum, comparativamente aos outros tipos, e geralmente acarreta somente doença leve em crianças.

Estrutura, características e nomenclatura dos subtipos

Os vírus influenza A, B e C apresentam, em geral, estruturas que em muito se assemelham entre si. A partícula virótica tem entre 80–120 nanômetros de diâmetro e, geralmente, se apresenta com forma grosseiramente esférica, conquanto possam também ser observadas formas filamentosas, que são mais comumente observadas no vírus influenza C.

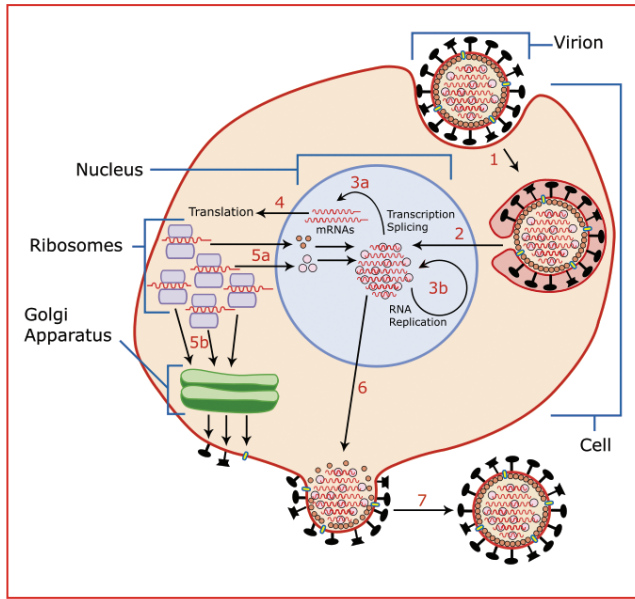
A despeito dessa variedade de formas, as partículas viróticas de todos os vírus influenza têm composição semelhantes, constituídas de um envelope virótico, no qual estão contidos dois tipos principais de glicoproteínas superpostas e envolvendo a parte central ("core") do vírus. Nesse core está contido o genoma do vírus, ou seja, seu RNA, uma vez se tratar de um RNA vírus, ao lado de outras proteínas que "empacotam" e protegem esse RNA.

Distinguindo-se do que ocorre com outros vírus e caracterizando-se como a marca registrada dos vírus influenza, seu genoma não é constituído por uma única peça de ácido nucléico; pelo contrário, o genoma do vírus influenza contém sete ou oito peças de RNA segmentado (senso-negativos, isto é, não é possível sua transcrição direta, ao contrário dos vírus RNA senso-positivos). Cada peça de RNA contém um ou dois genes. A título de exemplo, o genoma do vírus influenza A contém 11 genes em oito peças de RNA, codificando a formação de 11 proteínas: hemaglutinina (HA), neuraminidase (NA), nucleoproteína (NP), M1 (matriz), M2, NS1 (proteína não estrutural), NS2 (NEP), PA, PB1, PB1-F2 e PB2.

Hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA) constituem-se as duas maiores glicoproteínas presentes na parte externa das partículas viróticas. HA é uma lectina que media a ligação do vírus à células-alvos e, a partir daí, permite a introdução do genoma virótico em seu interior. A NA, por sua vez, encontra-se envolvida na liberação das novas partículas viróticas formadas nas células infectadas através da clivagem de açúcares que unem as partículas viróticas maduras.

Os vírus influenza A são divididos em subtipos, tendo por base as respostas de anticorpos direcionadas à HA e NA. Esses diferentes tipos de HA e NA formam a base das distinções de H e N no, por exemplo, vírus H5N1. São conhecidos 16 subtipos H e 9 subtipos N, mas somente os subtipos H 1, 2 e 3, e N 1 e 2 são comumente encontrados em seres humanos.

Replicação



Invasão da célula do hospedeiro e ciclo replicativo do vírus influenza

Vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, podendo replicar somente em células vivas. A infecção e replicação do vírus influenza é um processo que se dá em múltiplas etapas:

1. o vírus se liga e adentra a célula; a ligação se dá pela interação entre a hemaglutinina do vírus e o ácido siálico de açúcares presentes na superfície de células epiteliais, tipicamente presentes na mucosa nasal, da garganta e dos pulmões de mamíferos e no trato intestinal de aves;
2. uma vez no interior da célula, o meio ácido do endossoma faz com que advenham dois eventos, a saber: parte da proteína da HA do envelope do vírus se funde à membrana do vacúolo e, a partir daí, o canal iônico M2 permite que prótons se movam através do envelope do vírus e venham a acidificar o core do mesmo, o que faz com que se desestruture essa parte central da partícula virótica e, conseqüentemente, se liberem o RNA virótico e as proteínas aí contidas. As moléculas de RNA virótico (vRNA), proteínas acessórias e RNAPolimerase RNA-dependente são liberadas no citoplasma da célula infectada.

O canal iônico M2 é bloqueado pelas drogas amantadina e rimantadina, que, por conseguinte, são drogas que impedem o advento da infecção;

3. Etapas 3a e 3 b da representação gráfica. As proteínas do core e o vRNA formam um complexo que é transportado para o interior do núcleo da célula infectada, onde a RNAPolimerase RNA-dependente dá início à transcrição do vRNA;
4. O vRNA pode tanto ser exportado para o interior do citoplasma e ser submetido à translação, como pode também permanecer no interior do núcleo da célula;

5. As proteínas recém-sintetizadas podem tanto ser secretadas através do complexo de Golgi por sobre a superfície da célula (etapa 5b: no caso da HA e NA; etapa 5a: transportadas de volta para o interior do núcleo onde se ligam ao vRNA, formando novas partículas de genoma do vírus)
6. vRNA de senso negativo constituem os genomas dos novos vírus formados, ao lado da RNA polimerase RNA-dependente e outras proteínas viróticas, compondo um novo vírion. As moléculas de NA e HA se agrupam na membrana da célula, ao passo que o vRNA ao lado das proteínas do core deixam o núcleo e adentram essa membrana de protusão;
7. O vírus maduro brota da célula dentro de uma esfera composta por membrana fosfolípide da célula do hospedeiro, adquirindo a hemaglutinina e a neuraminidase contidas nesse revestimento. Repetindo-se o fenômeno verificado quando da entrada do vírus na célula, o mesmo adere à membrana e das células por intermédio da HA; os vírus maduros se desprendem da célula, podendo então infectar novas células e manter seu ciclo biológico, por intermédio da atividade da neuraminidase, que cliva os resíduos de ácido siálico da célula do hospedeiro.

Drogas que inibem a neuraminidase, como o oseltamivir e zanamivir, impedem, por conseguinte, a liberação de novas partículas viróticas infectantes e, assim, cessam a replicação virótica.

O vírus influenza é desprovido de enzimas "proof-reading" do RNA, isto é, enzimas que eliminam produtos errôneos gerados a partir da transcrição de seu RNA; por esse motivo, a RNA polimerase RNA-dependente que copia o genoma do vírus executa um erro aproximadamente a cada formação de 10.000 nucleotídeos, que é aproximadamente o tamanho do vRNA do vírus influenza. Dessa forma, a maior parte dos novos vírus influenza recém produzidos são mutantes: assim se caracteriza a denominada "variantes antigênicas minor" do vírus influenza, que representa portanto a lenta mudança nos antígenos presentes na superfície da partícula virótica com o transcorrer do tempo..

Por outro lado, a separação do genoma em oito segmentos separados de vRNA possibilita a mistura ou rearranjo do vRNA na eventualidade de infecção simultânea de uma única célula por mais de um tipo de vírus influenza. A rápida alteração resultante desse processo caracteriza e define as variantes antigênicas maior, que, portanto, se apresentam com mudanças súbitas de uma característica antigênica em outra, mudanças essas que assumem tal porte que se correlacionam à possibilidade de infecções de novas espécies de animais hospedeiros e rapidamente sobrepujam imunidade protetora porventura pré-existente. Tais fatos são essenciais à compreensão dos fenômenos biológicos que determinam o advento das pandemias de gripe.

Epidemiologia da Gripe – Epidemias e Pandemias

Os sintomas da gripe humana foram claramente descritos por Hipócrates, há mais de 2.400 anos. Desde então, esse vírus causou diversas pandemias. É difícil a interpretação dos da-

dos históricos sobre pandemias de gripe, na medida em que os sintomas de gripe se assemelham aos de diversas outras doenças. O primeiro relato convincente de uma pandemia de gripe data de 1580, que teve início na Rússia e se espalhou por toda a Europa, através da África. Em Roma, houve relato de mais de 8.000 mortes, ao passo que inúmeras cidades da Espanha foram dizimadas. Pandemias continuaram a ser relatadas esporadicamente durante o transcorrer dos séculos XVII e XVIII, sendo particularmente devastadora a pandemia de 1830-1833, que infectou aproximadamente um quarto da população exposta.

A mais conhecida e letal das pandemias foi a de 1918 (pandemia de gripe espanhola), causada pelo vírus influenza A H1N1, que perdurou entre os anos 1918 a 1919. Não se sabe ao certo o número de óbitos correlacionados a essa pandemia, sendo as estimativas variáveis entre 20 a 100 milhões de pessoas. Essa pandemia é considerada por muitos como o “maior holocausto médico da história da humanidade”, provavelmente acarretando um maior número de óbitos em comparação à “Peste Negra”. Esse elevado número de mortes foi acarretado pelo índice extremamente elevado de infectividade do vírus influenza responsável pela epidemia, que atingiu níveis de até 50%, associado à extrema gravidade da doença, provavelmente correlacionada à ativação em larga escala de respostas inflamatórias induzidas por cascatas de citocinas. Trabalhos mais recentes implicam como causa importante do óbito desses pacientes a co-infecção por pneumococos (lembramos que àquela época não se dispunham de antibióticos); devemos ressaltar que esses trabalhos mostraram estruturas genéticas de pneumococos obtidos em restos mortais de pacientes falecidos àquela ocasião.

A pandemia de 1918 foi realmente global, espalhando-se até mesmo a regiões do Ártico e remotas ilhas do Pacífico.

A doença caracterizou-se como tão grave na medida em que 2-20% dos pacientes infectados evoluíam para óbito; lembramos que a letalidade associada à gripe sazonal situa-se ao redor de 0,1%. Estima-se que entre 2,5-5,0% de toda a população mundial sucumbiu nessa pandemia; somente nas primeiras 25 semanas da pandemia, aproximadamente 25 milhões de pessoas vieram a falecer.

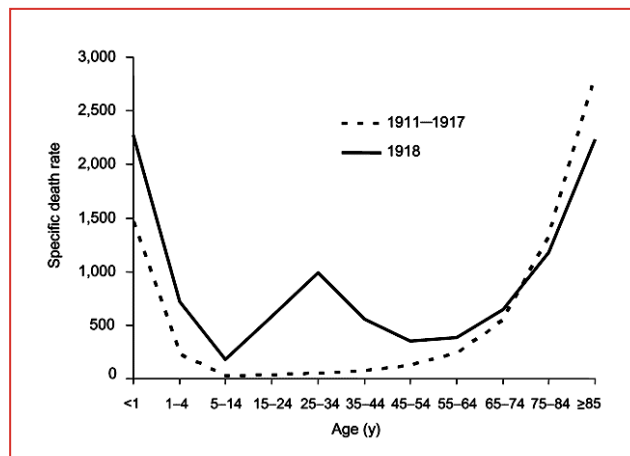
As subseqüentes epidemias de influenza não se mostraram tão devastadoras. Foram elas: a pandemia de 1957 de gripe asiática (tipo A H2N2) e a de 1968 (Hong Kong, tipo A H3N2); assim mesmo, correlacionaram-se ao óbito de milhões de pessoas.

Pandemias de Gripe

Nome da pandemia	Data	Mortes	Subtipo	Índice de Gravidade da Pandemia
Gripe Asiática (Russa)	1889–1890	1 milhão	possivelmente H2N2	NDA
Gripe Espanhola	1918–1920	20 a 100 milhões	H1N1	5
Gripe Asiática	1957–1958	1 a 1.5 milhão	H2N2	2
Gripe Hong-Kong	1968–1969	0.75 a 1 milhão	H3N2	2
Gripe de 2009	2009–Presente	ND	H1N1	ND

O estudo das grandes pandemias, através da metodologia da “arqueologia epidemiológica”, nos possibilita elucidar determinadas características que podem ser consideradas como “assinaturas” do que se define como pandemia. Dessa forma, podemos definir como marcas registradas das pandemias cinco principais características:

1. Circulação de um novo vírus, produto de uma variação antigênica “major”; devemos ressaltar que na pandemia atualmente vigente, cujos primeiros casos foram identificados em 15 e 17 de abril de 2009, em dois pacientes dos Estados Unidos, que não haviam tido contacto entre si, pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), o vírus isolado foi caracterizado como uma recombinação peculiar de segmentos de genes de origem aviária + humana + suína, sendo identificado como influenza A H1N1. A análise dos nucleotídeos desse novo vírus permitiu chegar à conclusão de que o mesmo já vinha circulando em seres humanos nos Estados Unidos há pelo menos duas décadas;
2. Mudança no perfil epidemiológico, observando índices de letalidade expressivamente mais elevados em populações de indivíduos mais jovens, quando comparado ao perfil correlacionado à gripe sazonal, onde os índices de letalidade são expressivamente mais elevados em pacientes idosos e em crianças pequenas, conforme pode ser observado no gráfico a seguir;



3. Ondas pandêmicas sucessivas (que perduram entre 2-5 anos) reflete característica observada em todas as pandemias do século XX. Fato também verificado é que, em geral, a primeira onda da pandemia correlaciona-se a elevada morbidade, ao lado de relativamente baixa letalidade. Essas ondas sucessivas possivelmente resultam da progressiva adaptação do vírus a seu novo hospedeiro, ao lado de razões de ordem geográfica, sazonalidade e também do estado imunitário da comunidade como um todo em relação a esse novo agente virótico;
4. Índices de transmissibilidade mais elevados, comparativamente aos da gripe sazonal, principalmente em decorrência da maior suscetibilidade da população a esse novo agente. A gripe sazonal associa-se a um número reprodutivo (isto é, número de novos casos que podem ser atribuídos a um único caso isolado) de 1,3, ao passo que nas pandemias esse número varia entre 2 a 5. No que tange à pandemia vigente em 2009, esse número

ainda é desconhecido, mas teme-se que, na segunda onda da pandemia, a ser iniciado ao final de 2009, tal número se situe entre 4 a 5;

- Há diferenças no impacto da pandemia através das diferentes regiões geográficas, em termos de incidência e letalidade. Tal variabilidade provavelmente decorre da complexa heterogeneidade no grau de imunidade com que se depara a nova cepa virótica circulante, assim como também a fatores ligados à transmissão, tais como condições geográficas, grau de mistura social, grau de infectividade do vírus, além de “forças sazonais” (pequenas alterações sazonais na taxa de transmissão eficaz).

Sinais e Sintomas

Os sintomas da influenza, tanto a sazonal quanto a pandêmica, pouco diferem entre si. Em geral, os primeiros sintomas são calafrios ou uma sensação de frio, mas febre pode também representar a primeira manifestação clínica, com as temperaturas corpóreas variando entre 38 a 39 °C. Os principais sintomas da gripe são:

- Dores pelo corpo, especialmente nas articulações e garganta
- Febre e frio excessivo
- Fadiga
- Cefaléia
- Olhos irritados e lacrimejantes
- Vermelhidão dos olhos, pele (particularmente face), boca, garganta e nariz
- Em crianças, sintomas gastrintestinais, principalmente diarreia e dores abdominais.

Uma publicação referente a 642 casos confirmados de infecção pelo vírus influenza A H1N1, diagnosticados entre 15 de abril a 5 de maio de 2009, nos Estados Unidos, mostrou que a idade dos pacientes foi variável entre 3 meses a 81 anos, sendo que 60% dos pacientes eram menores de 18 anos de idade. Nesses pacientes os sintomas mais comumente encontrados foram:

- Febre (94%);
- Tosse (92%);
- Dor de garganta (66%);
- Diarreia (25%);
- Vômitos (25%).

Mecanismos de transmissão – Prevenção

Pacientes com gripe são mais infectantes entre o segundo e terceiro dia após o início da infecção; a infectividade persiste por até dez dias. Crianças são muito mais infectantes, comparativamente aos adultos, albergando vírus por período de até duas semanas após a infecção.

O vírus influenza pode se disseminar através de três maneiras principais:

- Transmissão direta, quando uma pessoa infectada espirra ou tosse, expelindo partículas mucóides no interior dos olhos, nariz ou boca de outra pessoa;

- Através da inalação de aerossóis produzidos por pessoas infectadas que tosse, espirram ou cospem no meio ambiente;
- Transmissão através da via mãos-boca, tanto por intermédio de superfícies contaminadas (por exemplo, apoios de mãos presentes em veículos de transporte coletivo) ou contato pessoal direto, tais como apertos de mão ou beijos.

O tempo que o vírus influenza sobrevive nas gotículas respiratórias, aparentemente, é influenciado pelos níveis de umidade e radiação ultravioleta do meio-ambiente; no inverno, a baixa umidade do ar e a ausência de luz solar, provavelmente, constituem-se fatores que auxiliam na sobrevivência da partícula virótica.

O conhecimento desses dados consubstancia a importância das medidas a serem adotadas na prevenção da disseminação do vírus, a saber:

- Evitar aglomerações, principalmente em locais fechados, de baixa ventilação natural;
- Manter higiene corpórea adequada, principalmente das mãos, lavando-as e/ou higienizando com frequência; o álcool é eficaz contra o vírus influenza;
- Isolamento, de preferência domiciliar, de pessoas sabidamente infectadas, pelo prazo de 7-10 dias após início dos sintomas. Esse prazo deveria ser estendido em casos confirmados de infecção em crianças;
- Evitar cuspir em local público; cobrir o nariz e a boca ao espirrar ou tossir;
- Não compartilhar objetos tais como talheres, copos, pratos e toalhas.

Tratamento

Devem-se aconselhar pacientes com gripe a repousar, ingerir grandes quantidades de líquido, evitar ingestão de álcool e interromper o cigarro.

Caso necessário, o tratamento antitérmico e analgésico de escolha é o paracetamol; deve-se evitar o uso de aspirina e antiinflamatórios, em virtude da possibilidade exacerbada de fenômenos hemorrágicos. Particularmente, no que se refere à terapêutica sintomática da gripe pandêmica, é aconselhável se evitar o uso de antiinflamatórios, na medida em que se reconhece o papel da ativação da cascata de citocinas na patogênese das formas pulmonares graves observadas. Ressalte-se o relato de fenômenos hemorrágicos severos descritos principalmente na epidemia de gripe espanhola de 1918, onde sangramento nasal e hemoptise foram observados com frequência, principalmente em pacientes com evolução fatal.

Duas classes de drogas antiviróticas são disponíveis contra influenza: inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir) e os inibidores da proteína M2 (da matriz da partícula virótica), como os derivados da adamantana (amantadina e rimantadina).

A análise genética e fenotípica das cepas do vírus influenza A H1N1 indicam serem o mesmo suscetíveis ao oseltamivir e ao zanamivir, mas resistentes à amantadina e rimantadina.

A eficácia clínica do tratamento antivirótico na infecção pelo influenza A H1N1 é desconhecida até o momento. Em 5 de maio de 2009, o CDC americano recomendou que, diante da gravidade que a infecção por esse vírus de origem suína pode assumir em alguns pacientes, deve-se priorizar a terapêutica com um inibidor da neuraminidase para pacientes hospitalizados, com infecção suspeita ou confirmada por esse vírus, ao lado dos pacientes que apresentam fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento de formas graves de gripe. À medida em que as recomendações forem atualizadas, elas serão postadas no Web site do CDC (endereço eletrônico): www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm.

Perguntas Comuns / Respostas Importantes

1. A criança pode transmitir o vírus H1N1 por mais tempo que o adulto?

Sim. Enquanto que no adulto a eliminação de partículas viróticas se dá por período entre 5 a sete dias, em crianças isso se dá por períodos entre 10 até 15 dias. Talvez isso se explique pelo fato de que adultos já foram previamente expostos a cepas não pandêmicas de vírus H1N1, o que poderia conferir imunidade parcial contra essa cepa, propiciando então eliminação mais precoce dos vírus do trato respiratório.

2. Qual é a comparação de mortalidade (%) e disseminação (%) quando se compara a gripe H1N1 com a gripe sazonal?

Os dados disponíveis referem-se a pandemias anteriores (principalmente as três grandes pandemias do século XX); a primeira onda de pandemia (no primeiro ano) apresenta potencial de transmissão e de gravidade bastante similar às da gripe sazonal, diferindo no que se refere ao grupo de pacientes que apresentam as formas mais graves. Nas pandemias abrange principalmente pessoas entre 20 a 50 anos de idade, enquanto que na gripe sazonal os pacientes que apresentam as formas mais graves são aqueles que pertencem a grupos de risco conhecidos (> 60 anos de idade, < 2 anos, pneumopatias crônicas, cardiopatias, nefropatas, imunossuprimidos, diabéticos).

Importante salientar que, nas outras pandemias, as segundas e terceiras ondas normalmente se correlacionam a maiores índices de transmissibilidade e gravidade.

3. Quais são os sintomas de alerta para procura de cuidado médico?

Dor de cabeça, febre alta e dispnéia são os sintomas mais freqüentes relacionados a gripe H1N1, mas, sem dúvida, a falta de ar, falta de fôlego, incapacidade de caminhar o que se caminhava previamente devem ser sinais de alerta para a procura obrigatória por um serviço médico.

4. Quais são os grupos de risco para essa pandemia?

Na pandemia podemos dizer que todos nós estamos expostos ao vírus; formas graves ocorrerão com mesma freqüência nos grupos já anteriormente descritos. O que diferencia o perfil de letalidade associada à gripe pandêmica é, sem dúvida, o acometimento de pessoas entre 20 a 50 anos de idade, previamente hígdas.

5. Quem teve a gripe A H1N1 esse ano, está protegido de gripe mais intensas e graves no próximo ano?

A infecção pela cepa H1N1 atualmente circulante confere proteção contra infecções futuras por essa cepa.

6. A vacina para o vírus que está circulando hoje estará pronta em seis meses. Na segunda onda da gripe (próximo inverno), o vírus sofrerá mutações. A vacina desse ano servirá para proteger a população?

As variações que devem ocorrer no vírus não devem ser grandes a ponto de tornar a vacina inativa. Portanto, a vacina conferirá proteção aos indivíduos vacinados.

7. Haverá disponibilidade de vacina para toda a população nas próximas ondas dessa gripe, ou somente para os grupos de risco?

A quantidade de vacina a ser produzida é limitada pela tecnologia atualmente disponível; certamente deveremos priorizar sua utilização em pessoas com maior suscetibilidade a formas graves da infecção.

Devemos levar em consideração que, no ano passado, ocorreram mais de 70 mil mortes por gripe sazonal no Brasil. Esse número já foi bem maior, diminuindo graças à campanha de vacinação em massa que existe no Brasil. Portanto, a vacinação para a gripe sazonal deve ser continuada (para os grupos de risco).

8. Existe explicação para o maior acometimento do sistema respiratório baixo pelo H1N1, quando comparado às epidemias de gripe normais?

Trabalhos experimentais em camundongos evidenciam maior afinidade de vírus pandêmicos por células do epitélio de revestimento pulmonar, quando os comparam aos vírus que circulam acarretando gripes sazonais. Por isso, mais pneumonias virais têm ocorrido.

Apoio:

TYLENOL[®]
paracetamol

Indicações: Analgésico e antitérmico. **Advertência:** NÃO USE TYLENOL[®] JUNTO COM OUTROS MEDICAMENTOS QUE CONTENHAM PARACETAMOL, COM ÁLCOOL, OU EM CASO DE DOENÇA GRAVE DO FÍGADO.
MS - 1.1236.3326

“SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.”

Impresso em Agosto de 2009 Cód.: 21209
Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde.
Reprodução e distribuição proibidas.

Serviços ao Profissional
0800 7023522
www.jnjbrasil.com.br
