

Infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer, diagnosticar e prevenir*

How to prevent, recognize and diagnose infection with the swine-origin
Influenza A (H1N1) virus in humans

Alcyone Artioli Machado

Resumo

Em março de 2009, houve o início de uma epidemia de gripe no México que, em pouco tempo, levou ao surgimento de casos semelhantes em outros países, alertando as autoridades sanitárias para o risco de uma pandemia. Neste artigo, descrevemos os principais sinais e sintomas da infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína, as medidas a serem tomadas para os casos suspeitos ou confirmados e como proceder em relação aos contactantes. Comentamos também quais drogas são utilizadas para o tratamento e profilaxia.

Descritores: Vírus da Influenza A subtipo H1N1; Vírus da Influenza A; Surtos de doenças

Abstract

In March of 2009, a flu epidemic began in Mexico. Shortly thereafter, similar cases appeared in other countries, alerting authorities to the risk of a pandemic. This article details the principal signs and symptoms of infection with the swine-origin Influenza A (H1N1) virus. In addition, the measures to be taken in suspected or confirmed cases are addressed, as are the procedures to follow in relation to contacts. Furthermore, the drugs used in the prophylaxis against and the treatment of infection with the H1N1 virus are described.

Keywords: Influenza A virus, H1N1 subtype; Influenza A virus; Disease outbreaks

No início do mês de abril, os meios de comunicação do mundo circularam a notícia da ocorrência de casos de gripe causados por uma nova variante do vírus Influenza A. Passado apenas um mês da notificação do primeiro caso, já estão disponíveis na literatura científica informações sobre o vírus, assim como a descrição de 642 casos da infecção com o vírus influenza A (H1N1) identificados nos Estados Unidos.⁽¹⁾ Até as 7:30 h GMT (4:30 h do horário de Brasília) de 10 de maio de 2009, segundo balanço da Organização Mundial da Saúde (OMS), 29 países tinham relatado 4.379 casos de infecção pelo referido vírus.⁽²⁾

O México, país em que surgiu a epidemia, relatou 1.626 casos confirmados, com 45 mortes. Nos EUA, houve 2.254 casos confirmados em laboratório, com 2 mortes no estado do Texas.

O Canadá registrou 280 casos laboratorialmente confirmados, com 1 morte, e a Costa Rica relatou 8 casos confirmados por testes laboratoriais, com 1 óbito. Além disso, os seguintes países também apresentaram casos confirmados laboratorialmente, sem mortes: Alemanha (11), Argentina (1), Austrália (1), Áustria (1), Colômbia (1), Coreia do Sul (3), Dinamarca (1), El Salvador (2), Espanha (93), França (12), Guatemala (1), Holanda (3), Hong Kong (1), Irlanda (1), Israel (7), Itália (9), Japão (4), Nova Zelândia (7), Panamá (3), Polônia (1), Portugal (1), Suécia (1), Suíça (1) e Reino Unido (39).⁽²⁾

Em 6 de maio, o Ministério da Saúde do Brasil (MS) recebeu testes para confirmação diagnóstica de Influenza A (H1N1) de origem suína, o que permitiu que, em 7 de maio, fossem confirmados 6 casos dentre as amostras de suspeitos.

* Trabalho realizado na Divisão de Moléstias Infecciosas, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Alcyone Artioli Machado. Divisão de Moléstias Infecciosas, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, Av. Bandeirantes, 3900, Campus Universitário USP, CEP 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Tel 55 16 3633-0436. E-mail: aamachad@fmrp.usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 11/5/2009. Aprovado, após revisão, em 12/5/2009.

Três dias depois, mais 20 casos suspeitos de Influenza A (H1N1) foram analisados no país, dos quais 18 foram descartados e 2 casos confirmados, totalizando assim 8 casos de influenza A no Brasil, sendo 6 com vínculo de viagens internacionais e 2 autóctones (dentro do território nacional).⁽³⁾ Os casos são de brasileiros adultos jovens. Dois casos são de São Paulo, 3 do Rio de Janeiro (2 autóctones), 1 de Minas Gerais, 1 de Santa Catarina e outro do Rio Grande do Sul. Dos casos confirmados, 3 são de pessoas que estiveram recentemente no México, 1 é de uma pessoa que esteve nos Estados Unidos, enquanto o outro viajou por vários países da Europa. Estão em acompanhamento 70 pessoas, assintomáticas até o momento, que mantiveram contato com os 3 casos do Rio de Janeiro.⁽³⁾ Os casos suspeitos estão nos estados de São Paulo (6), Rio de Janeiro (2), Minas Gerais (1), Paraná (1), Distrito Federal (3), Santa Catarina (1), Pernambuco (2), Ceará (1) e Rondônia (1). Além disso, 25 casos estão em monitoramento, em dez estados, e 156 casos haviam sido descartados.⁽³⁾

O vírus causador da gripe atualmente descrita contém genes dos vírus influenza A humano, suíno e aviário, e caracteriza-se por uma combinação de genes que não haviam sido ainda identificados entre os vírus de origem humana ou de suínos. Há 16 subtipos conhecidos de hemaglutininas (HA) virais e 9 subtipos conhecidos de proteínas neuraminidases (NA) encontradas nas superfícies dos vírus influenza A, as quais podem recombinar-se para criar novas variações de vírus da gripe.⁽⁴⁾

Ao longo dos últimos 35 anos, mais de 50 casos de infecções em humanos com vírus Influenza suínos foram documentados.⁽⁵⁻⁹⁾ A identificação da primeira infecção humana com vírus triplo-recombinante Influenza suína A (H1), foi realizada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em dezembro de 2005.⁽⁶⁾ Entretanto, esta parece ser a primeira epidemia de gripe relacionada com vírus dessa natureza.

O modo de transmissão do vírus Influenza A em humanos, incluindo o H1N1 de origem suína, não é bem conhecido, parecendo ocorrer principalmente através da disseminação de gotículas e, possivelmente, de pequenas partículas de gotículas, expelidas quando as pessoas tosse. Há também o potencial para transmissão através de contato com fômites contaminados com materiais respiratórios ou gastrointestinais.^(10,11)

Uma vez que há a descrição de casos de diarreia e vômitos, a potencial transmissão viral pelas fezes, e subsequente transmissão fecal-oral, deve ser considerada e investigada.⁽¹⁾ Não há transmissão do vírus pela ingestão de carne suína.⁽⁴⁾

O período de incubação do vírus triplo-recombinante influenza A (H1N1) parece ser entre 2 e 7 dias, mas ainda são necessárias maiores informações. Com base nos casos atualmente descritos, os pacientes parecem excretar vírus 1 dia antes do início dos sintomas até 5-7 dias após, ou até a resolução completa da sintomatologia.⁽¹⁾ Em crianças, indivíduos imunocomprometidos ou com doenças graves, o período de transmissibilidade pode ser maior.^(4,12) O potencial para pessoas com infecção assintomática servirem como fontes de infecção para outros é ainda desconhecido, mas deve ser investigado.

O espectro clínico da infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína está ainda sendo definido, mas observou-se, entre os pacientes identificados, desde doença autolimitada a manifestações mais graves, incluindo insuficiência respiratória e morte.⁽¹⁾ Os sinais e sintomas da infecção causada pelo vírus influenza suína clássico em humanos são frequentemente indistinguíveis daqueles da infecção com vírus influenza humano.⁽⁸⁾

No recente relato da literatura de 642 casos confirmados nos Estados Unidos, a idade variou de 3 meses a 81 anos, sendo que 40% tinham entre 10 e 18 anos e somente 5% tinham 51 anos ou mais.⁽¹⁾ Os sintomas mais comumente encontrados foram febre (94%), tosse (92%) e dor de garganta (66%). Manifestações gastrointestinais foram relatadas: 25% dos pacientes apresentaram diarreia e 25% tiveram vômitos. A hospitalização foi necessária em 36 (9%) de 399 casos, cujos dados de hospitalização puderam ser conhecidos. Em 22 pacientes hospitalizados, dos quais foi possível obtenção dos dados, 7 relataram ter viajado ao México uma semana antes do início dos sintomas, 11 tiveram confirmação de pneumonia por exame radiológico, 8 (36%) requereram cuidados de terapia intensiva, e 4 (18%) tiveram falência respiratória, necessitando de ventilação mecânica. Desses pacientes, 2 evoluíram para óbito: uma criança de 22 meses de idade com miastenia gravis

neonatal e uma mulher de 33 anos que estava grávida.

Segundo o MS, os casos são assim definidos⁽¹³⁾:

- 1) Caso em monitoramento –
 - a) Procedentes de países afetados, com febre não medida e tosse, podendo ou não estar acompanhadas dos demais sintomas referidos na definição de caso suspeito, ou
 - b) Procedentes, nos últimos 10 dias, de países não afetados e apresentando os sintomas de acordo com definição de caso suspeito
- 2) Caso suspeito –
 - a) Indivíduo que apresentar febre alta de maneira repentina (> 38°C) e tosse, podendo estar acompanhada de um ou mais dos seguintes sintomas: dor de cabeça, dor muscular, dor nas articulações ou dificuldade respiratória, e
 - b) Apresentar sintomas até 10 dias após sair de países que reportaram casos por Influenza A (H1N1), ou
 - c) Ter tido contato próximo (cuidar, conviver ou ter contato direto com secreções respiratórias ou fluidos corporais de um caso suspeito), nos últimos 10 dias, com uma pessoa classificada como caso suspeito de infecção humana pelo novo subtipo de Influenza A (H1N1)
- 3) Caso provável –

Caso suspeito que apresente um dos seguintes critérios adicionais:

 - a) Confirmação laboratorial de infecção por vírus da Influenza A, porém sem resultados laboratoriais conclusivos quanto à infecção por vírus de influenza sazonal, ou
 - b) Indivíduo sintomático com clínica compatível de Influenza A (H1N1) ou que evoluiu para óbito decorrente de infecção respiratória aguda indeterminada e que tenha vínculo epidemiológico (de tempo, local ou exposição) com outro caso provável ou confirmado (suspeito, segundo OMS) de infecção por Influenza A (H1N1)
- 4) Caso confirmado –

Indivíduo com a infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) confirmado pelo laboratório de referência, por reação de cadeia

de polimerase em tempo real (*real time* RT-PCR)

- 5) Caso descartado –
 - a) Caso em monitoramento, proveniente de país não afetado e que, após o décimo dia do início dos sintomas, tenha se recuperado, ou
 - b) Qualquer caso em monitoramento ou suspeito em que tenha sido diagnosticada outra doença

Para a confirmação diagnóstica, deve-se proceder à coleta de amostras clínicas de acordo com as orientações fornecidas pelo MS.⁽¹³⁾ Secreções respiratórias devem ser coletadas preferencialmente utilizando a técnica de aspirado de nasofaringe com frasco coletor de secreção (bronquinho), pois a amostra obtida por essa técnica pode concentrar um maior número de células. Na impossibilidade de utilizar a técnica de aspirado de nasofaringe, como alternativa poderá ser utilizada a técnica de *swab* de nasofaringe e orofaringe, exclusivamente com *swab* de *rayon*. Não utilizar *swab* de algodão, pois o mesmo interfere nas metodologias moleculares utilizadas. Sangue e outras amostras clínicas serão utilizados apenas para o monitoramento da evolução clínica do paciente e/ou para a realização de diagnóstico diferencial. As amostras de secreção respiratória coletadas devem ser mantidas entre 4°C e 8°C e encaminhadas aos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENS) no mesmo dia da coleta.

O processamento das amostras de secreção respiratória de casos suspeitos deverá ser realizado apenas nos Laboratórios de Referência: Instituto Adolfo Lutz (IAL), Instituto Evandro Chagas (IEC) e Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ/RJ), os quais fazem parte da rede de laboratórios credenciados pela OMS. As amostras de secreções respiratórias devem ser coletadas preferencialmente até o terceiro dia após o início dos sintomas. Eventualmente, esse período poderá ser ampliado até, no máximo, 7 dias após o início dos sintomas. A técnica de diagnóstico preconizada pela OMS é o RT-PCR. A imunofluorescência indireta não é recomendada para a detecção desse novo subtipo de Influenza A (H1N1). As amostras de secreção respiratória coletadas dos pacientes em monitoramento deverão ficar armazenadas nos laboratórios de referência, e serem processadas somente após a classificação do caso como suspeito ou uma

nova orientação da vigilância epidemiológica. Todas as unidades coletoras deverão encaminhar as amostras ao LACEN de seu estado ou do Distrito Federal, acompanhadas da ficha epidemiológica devidamente preenchida.⁽¹⁴⁾ Para o transporte, devem-se colocar as amostras em caixas térmicas de paredes rígidas, que mantenham a temperatura a 4–8°C até a chegada ao LACEN. O LACEN deverá acondicionar a amostra em caixas específicas para transporte de substâncias infecciosas, preferencialmente em gelo seco. Na impossibilidade do uso de gelo seco, a amostra poderá ser congelada a –70°C e encaminhada em gelo reciclável.

A recomendação para as pessoas que sentem algum dos sintomas e que passaram por países afetados por Influenza A (H1N1) é procurar um serviço público de saúde imediatamente. Existem no país 52 hospitais de referência (ao menos um por estado) para o atendimento de eventuais casos que precisem ser monitorados. O isolamento no ambiente hospitalar deve ser realizado em quarto privativo, com vedação na porta e boa ventilação. Se houver disponibilidade no hospital, o isolamento deve ser realizado em unidade de isolamento respiratório com pressão negativa e filtro *High Efficiency Particulate Air*.^(4,13,14) O isolamento deve ser mantido até que seja descartado o diagnóstico de Influenza A (H1N1), ou até o décimo dia após a data de início dos sintomas, caracterizando o fim do período de transmissibilidade.^(4,13,14) O quarto/unidade de isolamento deve ter a entrada sinalizada com alerta referindo isolamento de Influenza A (H1N1), e o acesso deve ser restrito aos profissionais envolvidos na assistência, devidamente capacitados quanto às medidas de precaução e isolamento, o qual deve ser respiratório e de contato.^(4,13,14) Os profissionais deverão portar máscara N95, luvas, óculos, avental e gorro de acordo com o contato realizado com o paciente. Os pacientes suspeitos de infecção por Influenza A (H1N1) devem utilizar máscara cirúrgica desde o momento em que for identificada a suspeita da infecção até a chegada no local de isolamento.^(4,13,14)

A higienização das mãos pode ser realizada com preparação alcoólica (sob as formas em gel ou solução), quando essas não estiverem visivelmente sujas, uma vez que:

- 1) O vírus da influenza sazonal é rapidamente inativado em 30 s após antisepsia das mãos com álcool 70%.

- 2) Determinados vírus envelopados (ex: herpes simples, HIV, influenza, vírus respiratório sincicial) são suscetíveis ao álcool quando testados *in vitro*.

Para o isolamento domiciliar, deve ser evitado o contato social até a recuperação, ou até que seja esclarecido se realmente trata-se de infecção por influenza A (H1N1) de origem suína.^(4,13,14) Utilizar máscara cirúrgica descartável; não compartilhar alimentos, copos, toalhas e objetos de uso pessoal; evitar tocar olhos, nariz ou boca; e lavar as mãos frequentemente com sabão e água, especialmente depois de tossir ou espirrar. O ambiente deve ser mantido ventilado e, se possível, separar um banheiro, que deve ser higienizado diariamente com desinfetantes, para o doente. Os móveis devem ser limpos com desinfetantes, e os utensílios utilizados pelo doente lavados com sabão e água morna, devido ao risco de transmissão por contato.

Dados de sequenciamento genético e testes funcionais de inibição de neuraminidase indicam que o vírus Influenza A (H1N1) de origem suína é suscetível tanto ao oseltamivir como ao zanamivir e é resistente a adamantanes, incluindo amantadina e rimantadina.^(1,4,15,16) Assim, o tratamento dos casos que se enquadrarem nas definições de caso suspeito, provável ou confirmado, com idade igual ou superior a 1 ano, deve ser realizado preferencialmente com oseltamivir. A utilização do medicamento deve ser realizada, no máximo, até 48 h a partir do início dos sintomas.⁽¹³⁻¹⁵⁾ A recomendação para adultos é a tomada de 75 mg duas vezes ao dia por 5 dias. Para crianças menores de 40 kg, as doses variam por peso: crianças com menos de 15 kg, 60 mg; com 15–23 kg, 90 mg; com 23–40 kg, 120 mg; e acima de 40 kg, 150 mg. As doses também devem divididas em duas tomadas diárias por 5 dias.^(13,15,16)

Os pacientes com sintomas gastrointestinais graves podem ter a absorção oral do oseltamivir reduzida, mas atualmente não há nenhuma evidência para sugerir o aumento da dose ou do período de utilização do antiviral. Em pacientes que vomitam até 1 h após a ingestão do medicamento, pode ser administrada uma dose adicional de 75 mg.⁽¹³⁾

O uso de oseltamivir em crianças menores de 1 ano deve ser bem avaliado, podendo ser utilizados 12 mg em crianças < 3 meses de idade, 20 mg em crianças de 3 a 5 meses e 25 mg em

crianças de 6 a 11 meses, duas vezes ao dia, por cinco dias.

Paralelamente ao tratamento medicamentoso, devem ser instituídas as medidas de suporte clínico ao paciente, segundo a avaliação médica de cada caso.

Informações adicionais sobre o tratamento poderão ser obtidas na página da Internet do CDC.^(15,16) No momento, o MS não está preconizando o uso profilático com oseltamivir.⁽¹³⁾

Em jovens e crianças menores de 18 anos, suspeitos ou confirmados de estarem com infecção pelo vírus influenza A (H1N1) de origem suína, não deve ser administrada aspirina ou produtos que contenham aspirina, pelo risco do desenvolvimento de síndrome de Reye. Para o controle da febre, preferir outros antipiréticos, tais como acetaminofeno ou drogas anti-inflamatórias não-esteroides.^(4,16)

A infecção causada pelo vírus influenza A (H1N1) de origem suína em grávidas resulta em doença grave. Oseltamivir e zanamivir são medicações categoria C para grávidas, indicando que nenhum estudo clínico foi conduzido avaliando a segurança dessas drogas para mulheres grávidas. Embora tenham sido relatados alguns efeitos adversos em mulheres grávidas que fizeram uso dessas drogas, não está bem estabelecida a verdadeira relação dos efeitos apresentados com as medicações. A gravidez não deve ser considerada uma contraindicação para o uso de oseltamivir ou zanamivir. Devido à atividade sistêmica do oseltamivir, esse deve ser preferido para tratamento de grávidas. A escolha de medicação profilática é ainda menos clara. O zanamivir pode ser preferível devido sua absorção sistêmica ser limitada, mas devem-se considerar possíveis complicações respiratórias pela via inalatória do produto, especialmente em mulheres com riscos de problemas respiratórios.^(15,16)

O uso inadequado e indiscriminado desses antivirais pode mascarar ou atenuar sintomas de outras condições, além de provocar resistência viral ao medicamento específico para o vírus da gripe.⁽¹³⁾

Até o momento, não há vacina para essa nova variante do vírus influenza A, ainda que o seu desenvolvimento esteja sendo projetado para os próximos meses.

Para dúvidas e informações adicionais, entre várias opções, o Departamento Americano de

Agricultura mantém uma página na Internet que pode ser consultada.⁽¹⁷⁾

Referências

1. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med*. 2009 May 7 [Epub ahead of print].
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2009 May 10; cited 2009 May 12]. Influenza A. (H1N1) – update 24. Available from: http://www.who.int/csr/don/2009_05_10/en/index.html
3. Secretaria de Vigilância em Saúde. Gabinete Permanente de Emergências de Saúde Pública [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [updated 2009 May 10; cited 2009 May 12]. Nota à imprensa: Ocorrências de casos humanos de influenza A (H1N1). Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalleNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=10180
4. Galwankar S, Clem A. Swine influenza A (H1N1) strikes a potential for global disaster. *J Emerg Trauma Shock* [serial on the Internet] 2009 [cited 2009 May 12];2:99-105. Available from: <http://www.onlinejets.org/text.asp?2009/2/2/99/50744>
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine influenza A (H1N1) infection in two children--Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(15):400-2.
6. Newman AP, Reisdorf E, Beinemann J, Uyeki TM, Balish A, Shu B, et al. Human case of swine influenza A (H1N1) triple reassortant virus infection, Wisconsin. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(9):1470-2.
7. Olsen CW, Karasin AI, Carman S, Li Y, Bastien N, Ojkie D, et al. Triple reassortant H3N2 influenza A viruses, Canada, 2005. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(7):1132-5.
8. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2007;44(8):1084-8.
9. Adiego Sancho B, Omenaca Teres M, Martinez Cuenca S, Rodrigo Val P, Sanchez Villanueva P, Casas I, et al. Human case of swine influenza A (H1N1), Aragon, Spain, November 2008. *Euro Surveill* [serial on the Internet] 2009 [cited 2009 May 12];2009;14(7):pii=19120. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19120>
10. Bean B, Moore BM, Sterner B, Peterson LR, Gerding DN, Balfour HH Jr. Survival of influenza viruses on environmental surfaces. *J Infect Dis*. 1982;146(1):47-51.
11. Boone SA, Gerba CP. The occurrence of influenza A virus on household and day care center fomites. *J Infect*. 2005;51(2):103-9.
12. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol*. 2008;167(7):775-85.
13. Secretaria de Vigilância em Saúde. Gabinete Permanente de Emergências de Saúde Pública [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [updated 2009 May 10; cited 2009 May 12]. Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – ESPII. Protocolo de procedimentos para manejo de casos e contatos de

- Influenza A (H1N1). Versão II. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/influenza_a_h1n1_protocolo_tratamento.pdf
14. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [updated 2009 May 10; cited 2009 May 12]. Influenza A (H1N1). Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1534
 15. Centers for Disease Control and Prevention. [homepage on the Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services [updated 2009 May 06; cited 2009 May 12]. Interim Guidance on Antiviral Recommendations for Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection and Their Close Contacts. Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
 16. Centers for Disease Control and Prevention. [homepage on the Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services [updated 2009 May 10; cited 2009 May 12]. H1N1 Flu Clinical and Public Health Guidance. Epidemiology and Surveillance. Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance>
 17. Newsroom: Questions and Answers [homepage on the Internet]. Washington: U.S. Department of Agriculture [updated 2009 May 07; cited 2009 May 12]. Release No. 0131.09 - Frequently asked questions about H1N1. Available from: http://www.usda.gov/wps/portal/!ut/p/_s.7_0_A/7_0_10B?contentidonly=true&contentid=2009/04/0131.xml

Sobre a autora

Alcyone Artioli Machado

Professora Associada, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.