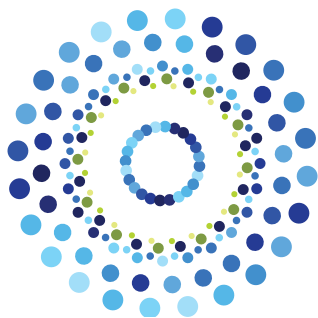




Papel do

microbiologista
na Otimização de
Antimicrobianos



Gestão de diagnóstico e o papel essencial do laboratório de microbiologia clínica em programas de otimização de antimicrobianos (PROA)

Dr. German Esparza

O laboratório de microbiologia clínica é fundamental para a elaboração de um programa de otimização de antimicrobianos (PROA) bem-sucedido. As contribuições do laboratório clínico para o PROA consistem em relatórios de testes cumulativos de sensibilidade aos antimicrobianos (antibiogramas), relatórios de sensibilidade aprimorados usando regras especializadas e orientação na seleção e verificação das amostras clínicas e o correto transporte, bem como a implementação de diagnósticos moleculares e/ou fenotípicos rápidos com orientação para a interpretação dos resultados. As técnicas de uso e interpretação adequados dos testes diagnósticos microbiológicos são designadas atualmente pelo termo "gestão de diagnóstico".^{1,2}

Gestão de diagnóstico é a adoção de recomendações e intervenções coordenadas visando melhorar o uso correto do diagnóstico microbiológico para orientar as decisões terapêuticas.^{1,2} Deve promover a coleta correta da amostra clínica e o transporte apropriado até o laboratório, a identificação rápida do patógeno e a produção de relatórios precisos e oportunos sobre testes de sensibilidade para orientar o tratamento do paciente. O principal objetivo da gestão de diagnóstico microbiológico é fornecer gerenciamento voltado ao paciente por meio de dados microbiológicos oportunos, levando a um tratamento mais seguro, eficaz e eficiente.¹ Além disso, ela deve utilizar dados precisos e representativos de vigilância da resistência aos antimicrobianos (RA) como base para as diretrizes de tratamento e estratégias de controle da RA.^{1,2}

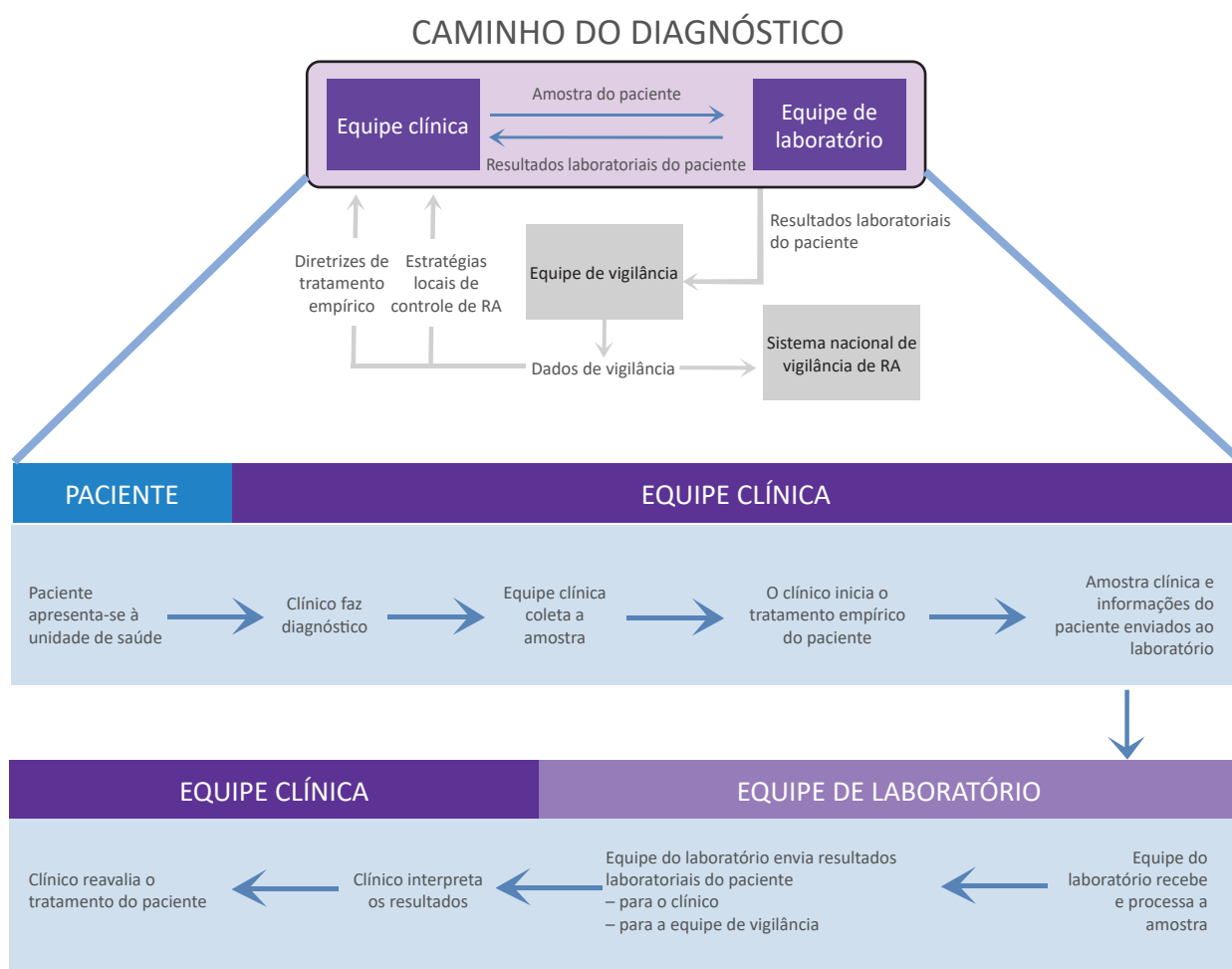
Os quatro princípios da gestão de diagnóstico são:^{9*}

1. **Teste certo:** escolha o método disponível que forneça as informações mais precisas e clinicamente relevantes para o melhor atendimento ao paciente. Considere os custos em relação aos benefícios
2. **Paciente certo:** os métodos usados devem atender às necessidades do paciente. Leve em consideração idade, fatores de risco, comorbidades, viagens ao exterior etc.
3. **Momento certo:** os métodos devem fornecer resultados em um prazo racional para promover decisões oportunas sobre a terapia com antibióticos. O prazo deve ser considerado à luz da gravidade e dos fatores de risco
4. **Custo certo:** equilibre custo com precisão, velocidade e impacto clínico. Não considere o custo do teste como um resultado; em vez disso, considere a duração do tempo de internação e os dias de terapia inadequada ao avaliar os custos gerais de um método diagnóstico específico

*Observe que as diretrizes devem ser consideradas com base nos recursos do hospital

Figura 1.

Caminho do diagnóstico^{1,a}



RA, resistência aos antimicrobianos

^a Figura adaptada da Organização Mundial da Saúde. GLASS (sistema global de vigilância de RA).

A fase pré-analítica de um diagnóstico microbiológico é provavelmente a mais importante, porque uma amostra inadequada pode resultar em diagnóstico e tratamento incorretos. O isolamento/detecção de contaminantes pode interferir na detecção dos genes de resistência, o que pode confundir e distorcer a abordagem terapêutica.⁴

Os principais componentes da coleta da amostra clínica e transporte adequados são:^{3,4}

- **Amostra clínica:** aplique a desinfecção adequada quando necessário, considere o momento certo para a coleta e verifique se as condições de amostragem são atendidas. Colete uma quantidade de amostra que permita realizar o teste e reservar parte da mesma para confirmação
- **Transporte:** proteja a amostra contra contaminação e exposição à temperatura que possam interferir na recuperação do patógeno

Algumas recomendações específicas para a coleta da amostra e transporte são incluídas na Tabela 1.

Tabela 1

Recomendações específicas para a coleta da amostra e transporte.^{1,4,a}

Tipo de amostra	Recomendações de coleta e transporte
Hemoculturas	As hemoculturas devem ser colhidas preferencialmente antes da primeira dose de antibiótico ou, se isso não for possível, imediatamente antes da próxima dose. Use clorexidina alcoólica 2% ou iodopovidona para desinfecção da pele. Em recém-nascidos, use clorexidina alcoólica 0,5%. Para adultos, recomenda-se coletar 20–30 mL de sangue por conjunto de cultura (para crianças, uma quantidade menor é necessária, ajustada à idade e ao peso). Com sistemas automatizados, siga as instruções do fabricante. Recipientes de transporte à temperatura ambiente
Urina	A urina está sujeita a contaminação pela microbiota comensal. Os pacientes devem ser instruídos sobre como coletar a urina do jato médio (urina "limpa") em recipientes estéreis para minimizar a contaminação. Caso sejam esperados atrasos no transporte, agentes de preservação adequados devem ser adicionados para preservar a integridade da amostra
Amostra genital	A coleta de secreção uretral e vaginal/cervical deve ser inoculada corretamente na cultura ou colocada no meio de transporte apropriado. Se a amostra for inoculada diretamente no meio de cultura à beira do leito, as placas deverão ser colocadas em uma atmosfera úmida com 5% de CO ₂ a 35–36 °C e transferidas para o laboratório o mais rápido possível. Caso a amostra não possa ser inoculada imediatamente no meio de cultura, os esfregaços devem ser inseridos em um meio de transporte adequado. Estes podem ser deixados à temperatura ambiente e transportados o mais rápido possível para o laboratório

^a Figura adaptada da Organização Mundial da Saúde. GLASS (sistema global de vigilância de RA) e John Hopkins Medical Microbiology. Specimen collection guidelines. 2019.

Fezes	As amostras de fezes devem ser coletadas em recipientes estéreis e transportadas à temperatura ambiente para o laboratório, idealmente em 2 horas. Se forem esperados atrasos no transporte, um meio de transporte apropriado, como Cary-Blair, deverá ser usado
Feridas	De preferência, a coleta de amostras de feridas superficiais com esfregaços deve ser evitada. Se necessário, lave a ferida com soro fisiológico e colha a amostra pressionando as bordas. Envie as amostras em um meio de transporte adequado, como AMIES ou Stuart. Para o transporte de tecido coletado na sala de cirurgia, use um recipiente estéril com gaze umedecida em solução salina estéril

Gestão de diagnóstico para testes de sensibilidade aos antimicrobianos

Para obter resultados clinicamente relevantes, é importante realizar e interpretar os testes de sensibilidade aos antimicrobianos. Algumas recomendações:^{5,6}

- Escolha a melhor metodologia para a sua instituição; leve em consideração a necessidade de fornecer concentrações inibitórias mínimas (CIM), o tempo de resposta, o tempo de resultado, a precisão, a adaptabilidade e a capacidade^{5,6}
- Siga os padrões internacionais para escolher os antimicrobianos para teste e geração de relatório. A padronização de pontos de corte e critérios interpretativos é fundamental para a homogeneidade dos resultados, de modo a torná-los comparáveis entre centros e países. De acordo com as recomendações da Organização Pan-Americana da Saúde, é sugerido o uso das diretrizes do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).^{5,6} No Brasil, é necessário seguir as recomendações da Portaria nº 64/2018 do Ministério da Saúde, que determina o uso das normas do BrCAST-EUCAST em todos os laboratórios de microbiologia clínica do país.¹⁴
- Não inclua no relatório antibióticos que não se concentram no local da infecção (por exemplo, fluoroquinolonas em infecções do sistema nervoso central), apesar de ser sensível no teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA)^{5,6}
- Se houver resistência intrínseca (por exemplo, ertapenem em *Pseudomonas aeruginosa*), o antibiótico deverá ser relatado como resistente, apesar dos resultados do TSA^{5,6}
- Leia e interprete os resultados com cuidado. Procure possíveis mecanismos de resistência e aplique critérios confirmatórios de teste, com base nos diretrizes vigentes.^{5,6}
- Incorpore cepas de controle de qualidade (CQ) interno para fornecer resultados precisos. A *American Type Culture Collection* fornece cepas com mecanismos específicos de resistência para controlar métodos de detecção e CIMs^{5,6}
- Inscreva-se em um programa de testes de controle da qualidade em uma instituição credenciada. Para escolher o melhor programa, considere métodos, *feedback*, aconselhamento, etc.^{5,6}
- De acordo com as políticas locais e orientações fornecidas pela equipe do PROA, o laboratório de microbiologia clínica pode desenvolver uma diretriz para geração de relatórios em cascata com antimicrobianos ocultos/restritos a fim de ajudar a evitar que o clínico erroneamente os escolha (Tabela 2)^{5,6}

Tabela 2

Sugestões para relatórios em cascata.^{1-3,a}

Patógeno detectado	Fenótipo no TSA	Antimicrobianos a relatar	Antimicrobianos a restringir	Comentários
MSSA	Sensível à oxacilina	Oxacilina, eritromicina, clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprim	Daptomicina, vancomicina, ceftarolina, linezolida, ciprofloxacina	Considere alternativas no relatório em caso de alergia aos β-lactâmicos
<i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Proteus mirabilis</i>	Multissensível	β-lactâmicos/ inibidores de β-lactamase, cefalosporinas, monobactâmicos, aminoglicosídeos, sulfametoxazol-trimetoprim, fosfomicina, nitrofurantoína	Meropenem, doripenem, colistina, tigeciclina, ciprofloxacina, ceftazidima-avibactam, ceftolozana-tazobactam	Considere as exceções quando houver choque séptico ou alergia
<i>P. aeruginosa</i>	Multissensível	Piperacilina-tazobactam, cefepima, ceftazidima, ciprofloxacina, aztreonam	Meropenem, doripenem, colistina, ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam	Considere as exceções quando houver choque séptico ou alergia

TSA, teste de sensibilidade aos antimicrobianos; MSSA, *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina

Sistemas de alerta para relatórios de sensibilidade em bactérias multirresistentes e controle de infecções

Alertas de prescrição são notas de rodapé incluídas nos laudos de TSA para orientar os médicos na escolha das melhores abordagens terapêuticas (Tabela 3).

Tabela 3

Exemplos de alertas de prescrição de acordo com os mecanismos da RA.^{1-3,a}

Fenótipo de resistência	Base molecular	Padrão usual nos resultados de TSA	Métodos de detecção	Alerta de prescrição
MRSA	<i>mecA</i> / <i>mecC</i>	Resistência a β-lactâmicos diferentes da ceftarolina deve ser relatada	OXA MIC, FOX MIC, FOX DD, PCR, látex para PBP2-a	<i>S. aureus</i> resistente à meticilina é considerado resistente a todos os β-lactâmicos, exceto a ceftarolina, que deve ser testada

^a Figura adaptada da Organização Mundial da Saúde. GLASS (sistema global de vigilância de RA); Morency-Potvin P, et al. *Clin Microbiol Rev.* 2016;30(1):381-407; Asociación Panamericana de infectología API. Guia para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. 2016.

Fenótipo de resistência	Base molecular	Padrão usual nos resultados de TSA	Métodos de detecção	Alerta de prescrição
ESBLs	<i>blaCTX-M, blaSHV, blaTEM</i>	Resistência às penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e β-lactâmicos com inibidores (exceto tazobactam em poucas ocasiões). Novos inibidores, como avibactam e relebactam, devem ser sensíveis	BMD, E-test ou DD usando ácido clavulânico, ágar cromogênicos, PCR	β-lactamase de espectro estendido detectada. O uso de cefalosporinas não é recomendado. O uso de piperacilina-tazobactam deve ser uma decisão do especialista em doenças infecciosas
Cefalosporinase AmpC	<i>DHA, FOX, MOX, ACT</i>	Resistência às penicilinas, cefalosporinas (exceto cefepima), monobactâmicos e β-lactâmicos com inibidores, exceto avibactam e outros	Ácido borônico, cloxacilina, PCR	AmpC cromossomal/plasmidial detectada. O uso de cefalosporinas de 1ª, 2ª e 3ª gerações não é recomendado
Enterobactérias produtoras de carbapenemase	<i>KPC, NDM, VIM, OXA-48, GES, IMP</i>	Resistência às penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos (exceto metalo-β-lactamases que podem ser sensíveis) e carbapenêmicos (deve ser reportado o resultado da CIM)	<i>MHT, mCIM, ácido borônico, EDTA, Carba NP, Blue Carba, PCR, ensaios de fluxo lateral</i>	Enterobactérias produtoras de carbapenemase. Precauções de contato e consulta ao especialista em doenças infecciosas são recomendadas

^a Figura adaptada da referência.

RA, resistência aos antimicrobianos; TSA, teste de sensibilidade aos antimicrobianos; BMD, microdiluição em caldo; DD, difusão em disco; EDTA, ácido etilenodiaminotetracético; ESBL, β-lactamase de espectro estendido; GES, Guiana β-lactamase de espectro estendido; IMP, imipenemase; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; mCIM, método de inativação de carbapenem modificado; MHT, teste de Hodge modificado; CIM, concentração inibitória mínima; MRSA, *S. aureus* resistente à meticilina; NDM, New Delhi metalo-β-lactamase; OXA, oxacilina; PBP, proteína ligadora de penicilina; PCR, reação em cadeia da polimerase; VIM, Verona metalo-β-lactamase codificada por integron

^a Figura adaptada da Organização Mundial da Saúde. GLASS (sistema global de vigilância de RA); Morency-Potvin P, et al. *Clin Microbiol Rev.* 2016;30(1):381-407; Asociación Panamericana de infectología API. Guia para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. 2016.

Testes diagnósticos rápidos: O Laboratório de Microbiologia Clínica (LMC) está passando por uma revolução diagnóstica. Novas tecnologias de diagnóstico molecular têm o potencial de transformar o LMC mais moderno e melhorar o tratamento de pacientes com suspeita de infecção, fornecendo diagnósticos microbiológicos mais rápidos e robustos.⁷⁻⁹ Alguns dos métodos disponíveis atualmente estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4

Métodos atuais de testes diagnósticos.³

Métodos sem amplificação (dependentes do crescimento)	Métodos com amplificação (dependentes do crescimento)	Detecção direta de amostra (independente do crescimento)
PNA-FISH QuickFISH Verigene® BC GP Verigene® BC GN	BD GeneOhm™ Xpert® MRSA Xpert® Carba FilmArray® BCID	SeptiFast SeptiTest Ressonância magnética T2 de <i>Candida</i> FilmArray®/GI, SNC, trato respiratório superior e inferior

BCID, identificação de hemocultura; BC GP, hemocultura Gram-positiva; BC GN, hemocultura Gram-negativa; SNC, sistema nervoso central; FISH, hibridização *in situ* com fluorescência; GI, gastrointestinal; MRSA, *S. aureus* resistente à meticilina; PNA, ácido nucleico de peptídeo

Gestão para testes diagnósticos rápidos: um exemplo com bacteremia

Para escolher o melhor teste diagnóstico para bacteremia, considere a gravidade da infecção, a probabilidade de patógenos multirresistentes, a imunossupressão e a epidemiologia local.¹⁰

No exemplo a seguir, teremos a disponibilidade de quatro testes diferentes:^{2,3,6,10,13,b}

- MALDI-TOF** (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight) é uma tecnologia rápida para identificar patógenos com base em seu perfil proteico. Pode detectar bactérias, micobactérias, *Nocardia*, fungos filamentosos e leveduras com alta precisão. Pode ser realizado a partir de colônias ou do frasco de hemocultura positiva usando um protocolo específico. A identificação pode ficar pronta em minutos. Embora seja um método rápido, pode ter limitações quando culturas polimicrobianas são usadas. Além disso, não consegue fornecer marcadores de resistência em tempo real; no entanto, a identificação rápida pode ajudar a tomar decisões de manejo com um antibiograma local bem estabelecido. **Custo por amostra (\$)**
- QuickFISH** é um método rápido de identificação baseado em uma tecnologia de hibridização *in situ* com fluorescência que pode fornecer resultados para dez patógenos: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* coagulase-negativo, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, usando microscopia de imunofluorescência. Embora seja um método rápido (a detecção do patógeno fica pronta em 20 minutos), só consegue identificar os alvos incluídos no kit e não detecta marcadores de resistência; não obstante, a identificação rápida pode ser valiosa em um hospital com epidemiologia local bem estabelecida. **Custo (\$\$)**
- GenXpert® MRSA** é um método rápido de reação em cadeia da polimerase (PCR) realizado diretamente em frascos de hemocultura positiva quando cocos Gram-positivos morfologicamente agrupados são detectados por coloração de Gram. Pode identificar *S. aureus* e ser usado para detectar amostras de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) por meio da detecção do gene *mecA*; no entanto, só consegue detectar *S. aureus* e não pode fornecer mais informações sobre outros mecanismos de resistência. As decisões de tratamento devem ser baseadas na epidemiologia local. **Custo (\$\$\$)**

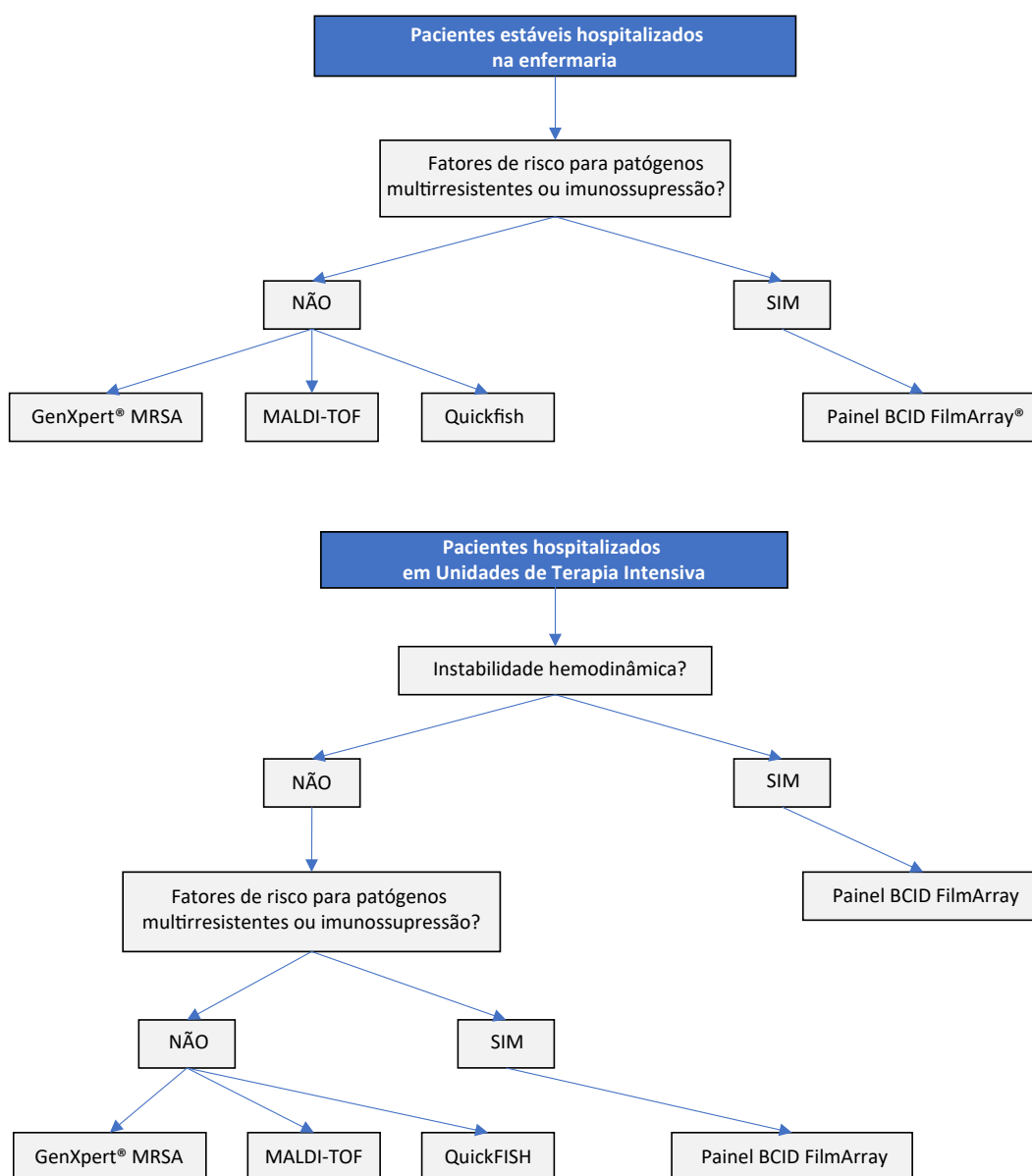
4. **Sistema FilmArray®** é um método de PCR multiplex rápido que pode ser usado para detectar simultaneamente bactérias e leveduras diretamente de um frasco de hemocultura positiva. Também pode detectar três marcadores de resistência (*mecA*, VanA/VanB e KPC). Não fornece mais marcadores de resistência, mas a epidemiologia local pode ajudar na decisão do tratamento.
Custo (\$\$\$\$)

^b Dr. German Esparza, opinião médica.

Na Figura 2, você encontrará uma abordagem racional para a escolha de um teste diagnóstico no cenário de bacteremia com base no conceito de gestão de diagnóstico.

Figura 2.

Conceito de gestão de diagnóstico^{3,a,b}



BCID, identificação de hemocultura; FISH, hibridização *in situ* com fluorescência; MALDI-TOF, Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight; MRSA, *S. aureus* resistente à meticilina

^a Figura adaptada de Asociación Panamericana de Infectología (API). Guia para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. 2016.

^b Dr. German Esparza, opinião médica.

Relatórios de sensibilidade cumulativa aos antimicrobianos¹¹

Os relatórios de sensibilidade cumulativa a antimicrobianos (RSCA), frequentemente designados simplesmente como "antibiogramas", têm muitos usos, incluindo, entre outros, ajudar os prescritores a selecionar uma terapia eficaz quando os resultados da cultura estão pendentes, informar e atualizar as diretrizes locais para o tratamento empírico de infecções comuns, atualizar as diretrizes ou recomendações de profilaxia perioperatória, fornecer uma justificativa para a seleção do formulário antimicrobiano, fazer um levantamento comparativo da resistência local, identificar alvos para intervenções de otimização e ajudar a implementar as melhores práticas, bem como fornecer um contexto para os resultados de testes de sensibilidade a novos antibióticos. O CLSI publicou pela primeira vez as diretrizes para a análise e apresentação de dados de testes de sensibilidade cumulativa em 2002 e as atualizou mais recentemente em 2014.²

Foram incluídas nove recomendações para realizar RSCAs precisos:²

- Analisar e apresentar o RSCA pelo menos uma vez por ano
- Incluir somente resultados finais verificados
- Incluir apenas espécies com resultados de aproximadamente 30 isolados
- Incluir apenas isolados de diagnóstico (não de vigilância)
- Eliminar isolados duplicados por meio da inclusão apenas de um isolado/por paciente/período de análise
- Incluir apenas antimicrobianos testados rotineiramente
- Informar % S e excluir % I
- Para *Streptococcus pneumoniae*, incluir dados de pontos de corte para meningite e não meningite
- Para *S. aureus*, informar % S de todos os isolados e do subconjunto MRSA

O microbiologista clínico está em uma excelente posição para entender como essas recomendações influenciam a utilidade dos laudos e para contribuir com os PROAs com base nesses conhecimentos especializados. Algumas instituições também publicaram seus RSCAs online, permitindo que sejam consultados na web.^b

^b Dr. German Esparza, opinião médica.

Referências

1. Organização Mundial de Saúde. GLASS (sistema global de vigilância de RA). Diagnostic stewardship: A guide to implementation in antimicrobial resistance surveillance sites. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251553/WHO-DGO-AMR-2016.3_eng.pdf;jsessionid=FE4EFD7E2E1C7469F44A299A305BF1FD?sequence=1 Acessado em abril de 2020.
2. Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA. Antimicrobial stewardship: How the microbiology laboratory can right the ship. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(1):381-407.
3. Asociación Panamericana de infectología API. Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. 2016. Disponível em: <https://www.apiinfectologia.org/guia-para-la-implementacion-del-proa-a-nivel-hospitalario/> Acessado em abril de 2020.
4. Johns Hopkins Medical Microbiology. Specimen collection guidelines. 2019. Disponível em: http://pathology.jhu.edu/microbiology/files/Specimen_Collection_Guidelines_2019.pdf. Acessado em abril de 2020.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. *M100: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. 29ª Edição. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019. Disponível em: https://clsi.org/media/2663/m100ed29_sample.pdf. Acessado em abril de 2020.
6. Maurer FP, Christner M, Hentschke M, Rohde H. Advances in rapid identification and susceptibility testing of bacteria in the clinical microbiology laboratory: Implications for patient care and antimicrobial stewardship programs. *Infect Dis Rep.* 2017;30;9(1):6839.
7. McElvania TeKippe E. The added cost of rapid diagnostic testing and active antimicrobial stewardship: Is it worth it? *J Clin Microbiol.* 2017 Jan;55(1):20-3.
8. Dolen V, Bahk K, Carroll KC, Klugman K, Ledebouer NA, Miller MB. Changing diagnostic paradigms for microbiology: Report on an American Academy of Microbiology colloquium held in Washington, DC, from 17 to 18 October 2016. Sociedade Americana de Microbiologia; 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447255/>. Acessado em abril de 2020.
9. Messacar K, Parker SK, Todd JK, Dominguez SR. Implementation of rapid molecular infectious disease diagnostics: The role of diagnostics and antimicrobial stewardship. *J Clin Microbiol.* 2017;55(3):715-23.
10. Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, Pritt BS, Patel R. Syndromic panel-based testing in clinical microbiology *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(1).

11. Clinical and Laboratory Standards Institute. *M39A4: Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data*. 4ª Edição. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. Disponível em: https://clsi.org/media/1454/m39a4_sample.pdf. Acessado em abril de 2020.
12. MacVane SH, Hurst JM, Steed LL. The Role of Antimicrobial Stewardship in the Clinical Microbiology Laboratory: Stepping Up to the Plate. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(4).
13. Avdic E e Carroll KC. The role of the microbiology laboratory in antimicrobial stewardship programs. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(2):215–35.
14. Brasil. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria 64 de 11 de dezembro de 2018 - Determina aos laboratórios da rede pública e rede privada, de todas as Unidades Federadas, a utilização das normas de interpretação para os testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), tendo como base os documentos da versão brasileira do European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Publicada no Diário Oficial da União em 14/12/2018. Disponível em <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=14/12/2018&jornal=515&pagina=59> Acessado em 06 de abril de 2021.

Este material foi desenvolvido com financiamento da Pfizer

Material de distribuição exclusiva a profissionais de saúde. Proibida a reprodução ou compartilhamento com terceiros.

PP-UNP-BRA-0053 - MARÇO 2022

Fale Pfizer
0800-7701575
www.pfizer.com.br

