

vax

EM PORTUGUÊS
UM BOLETIM DA IAVI

www.iavi.org

VAX é um boletim mensal que apresenta versões resumidas de artigos do IAVI Report, um periódico sobre pesquisas em vacinas, publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a AIDS ("International AIDS Vaccine Initiative"). VAX está disponível em inglês, francês, alemão, espanhol e português em formato PDF (www.iavi.org/iavireport) ou como um boletim eletrônico que pode ser obtido por e-mail. Se você deseja receber VAX por e-mail, por favor, envie uma solicitação, incluindo o idioma de preferência para: vax@iavi.org. Para receber a versão impressa de VAX em Português entre em contato com o Grupo de Incentivo à Vida, através do email: giv@giv.org.br

A reedição e a redistribuição dos artigos do VAX, na sua totalidade, são bem-vindas, com a inclusão da seguinte frase de crédito: 'este artigo foi reimpresso do número (mês/ano) do VAX, publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a AIDS (www.iavi.org/iavireport)'. Um modelo gráfico do VAX também está disponível para grupos que desejem produzir edições próprias, combinando artigos do VAX com conteúdos locais. Para mais informações, envie um e-mail para: vax@iavi.org

ABRIL DE 2004
Volume 2 - Número 3

Nesta edição

PESQUISA E ENSAIOS

- ◆ Lançado em Massachusetts ensaio de vacinas contra múltiplos subtipos

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ◆ Conferência "Microbicidas 2004" em Londres

EM FOCO

- ◆ Produção de vacina contra a AIDS

BÁSICAS

- ◆ Entendendo o desenvolvimento de uma vacina

PESQUISA E ENSAIOS

◆ Lançado em Massachusetts ensaio de vacinas contra múltiplos subtipos

Em abril, os cientistas da Escola de medicina da Universidade de Massachusetts (EUA) começaram a recrutar 36 voluntários saudáveis e não infectados pelo HIV para um ensaio de Fase I de uma estratégia vacinal preventiva contra a AIDS. As vacinas em teste são uma **vacina de DNA** e uma **vacina recombinante com a proteína gp120**. As duas candidatas foram desenvolvidas pelo Dr. Shan Lu, professor associado de medicina e líder da iniciativa de vacinas contra o HIV da UMMS, em colaboração com os Advanced Bioscience Laboratories (Laboratórios Avançados de Biociência). Elas estão sendo testadas em uma estratégia de imunização seguida de reforço que usa duas vacinas diferentes ministradas em dois momentos distintos.

As duas vacinas são baseadas em material genético de quatro versões ou subtipos diferentes do HIV. Esse material é produzido em um laboratório e não causa infecção pelo HIV. Subtipos são famílias geneticamente relacionadas do HIV. Subtipos diferentes são encontrados em diferentes regiões do mundo.

Não se sabe ainda se será possível fazer uma vacina universal contra todas as versões do HIV, ou se será necessário fazer várias vacinas diferentes, cada uma baseada nos subtipos mais comuns do HIV de uma dada região. Os dados desse e de outros ensaios de vacinas contra múltiplos subtipos vão aumentar a compreensão sobre como a diversidade genética do HIV afeta a elaboração de uma vacina.

Em um ensaio inicial de Fase I, os cientistas serão capazes de conduzir testes laboratoriais nas amostras de sangue dos

Vacinas de DNA: Uma vacina de DNA contra o HIV consiste de uma molécula que se parece muito com um fragmento do genoma do HIV (o material genético que contém toda a informação que o HIV precisa para fazer cópias de si mesmo). O fragmento não causa uma infecção pelo HIV mas, quando introduzido no corpo, pode gerar respostas imunes que defendam o organismo do HIV.

voluntários, para verificar se as respostas imunes produzidas pela vacina controlam as diferentes versões do HIV. Esses testes não irão fornecer uma resposta definitiva, mas eles darão informações úteis sobre a possibilidade de gerar proteção cruzada contra diferentes subtipos com uma única vacina.

Recombinante: Recombinação é o processo através do qual pedaços de material genético de duas fontes diferentes são reunidos (ligados). Um recombinante é o novo material genético que é formado ou a proteína que ele produz.

gp120 (glicoproteína 120): gp120 é uma molécula encontrada na superfície externa (envelope) do HIV. Durante a infecção, a gp120 se liga à molécula de CD4 nas células T auxiliares. Ela foi estudada como uma vacina experimental contra a AIDS porque o envelope externo é a primeira parte do HIV que é "reconhecida" pelas defesas imunológicas denominadas anticorpos neutralizantes.

NOTÍCIAS MUNDIAIS

◆ Conferência "Microbicidas 2004" em Londres

Mais de 700 pessoas de 50 países se reuniram em Londres, no período de 28 a 31 de março, para a Conferência "Microbicidas 2004". Essa foi a terceira conferência bianual, voltada para a pesquisa que procura desenvolver um creme ou gel, de aplicação vaginal ou retal, para bloquear a infecção pelo HIV. Esse campo tem crescido significativamente nos últimos quatro anos e há seis ensaios de eficácia em larga escala de microbicidas programados para começar em 2004. Há também mais de 60 candidatas em vários estágios de desenvolvimento pré-clínico e clínico (*ver Básicas*).

As apresentações científicas no encontro ressaltaram os desafios a serem enfrentados nesse campo. Vários palestrantes enfocaram as descobertas mais recentes sobre como a infecção pelo HIV ocorre durante a transmissão sexual. O HIV pode infectar vários tipos diferentes de células que são encontradas nas superfícies mucosas da vagina,

UMA PUBLICAÇÃO DO IAVI REPORT

[Periódico da Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids]

cérvice e reto. Isso significa que o vírus pode percorrer vias diferentes no corpo e um microbicida efetivo provavelmente terá que bloquear a infecção nos diferentes tipos de células.

Outras apresentações exploraram as questões éticas envolvendo os ensaios com microbicidas, muitas das quais também são enfrentadas nos ensaios de vacinas contra a AIDS. Os desafios incluem: como garantir que os voluntários dos ensaios que se tornam infectados pelo HIV receberão um tratamento e uma assistência de alta qualidade; e quando e como envolver os parceiros sexuais masculinos das mulheres voluntárias. Um relatório completo sobre o estado atual das pesquisas com microbicidas será divulgado no próximo número do VAX.

EM FOCO

◆ Produção de vacinas contra a AIDS

Desenvolver uma vacina contra a AIDS é uma tarefa complexa, que envolve muitos passos, incluindo experimentos laboratoriais e ensaios clínicos (ver *Básicas*). Entretanto, identificar uma vacina candidata promissora é apenas parte do esforço. Outra área muito importante e que frequentemente não recebe a devida atenção no desenvolvimento de uma vacina contra a AIDS é o processo de fabricação.

Muitos recursos são necessários para produzir uma vacina. Esses incluem: instalações de produção e equipamentos científicos especializados; cientistas e técnicos muito bem treinados e suprimentos das matérias-primas usadas para fazer a vacina. Esses recursos são necessários muito antes de uma vacina ter se mostrado eficaz e ser aprovada para ampla utilização. Principalmente porque os ensaios clínicos não podem acontecer sem que quantidades suficientes da vacina candidata sendo testada estejam disponíveis e garantidas.

O campo das vacinas contra a AIDS tem dado atenção crescente às necessidades na área de produção e tem identificado algumas lacunas importantes nos atuais recursos. Em 2003, diversos líderes do campo de vacinas contra a AIDS, propuseram um “*Empreendimento Global para Vacinas contra a AIDS*” que pudesse aumentar a colaboração sobre temas-chaves, entre eles a produção de vacinas. Em fevereiro de 2004, o grupo de trabalho da *Iniciativa*, atuando na

produção e desenvolvimento de produto, começou a esboçar um plano estratégico para abordar as necessidades da área.

O plano elaborado por esse ‘Empreendimento’ será um esforço importante para abordar a falta de recursos para a produção, um problema que poderia afetar o ritmo dos ensaios clínicos, ou mesmo atrasar o acesso a uma vacina eficaz contra a AIDS, uma vez que ela tenha sido desenvolvida.

Produzindo vacinas

As drogas geralmente são produzidas pela combinação de uma variedade de componentes químicos. Mas as vacinas são feitas usando sistemas biológicos, o que significa que organismos vivos são usados para produzir vacinas. As pessoas envolvidas no desenvolvimento de vacinas aproveitam o fato de que as células animais e bacterianas produzem muitas substâncias diferentes, como parte das suas funções normais, e adaptam essas capacidades para fazer vacinas.

Por exemplo, as vacinas de DNA são cópias de pequenas porções do material genético do HIV que não podem causar infecção. A maneira mais eficiente de produzir grandes quantidades dessas moléculas é fazer um microrganismo produzi-la. Cada microrganismo funciona como uma fábrica em miniatura da vacina de DNA.

Do início ao fim do processo, leva-se normalmente em torno de nove meses para produzir um lote de uma vacina. Durante esse período, a vacina é produzida, testada, embalada e rotulada. Cada passo desse processo é cuidadosamente monitorado para garantir que o produtor atende aos padrões internacionais de “Garantia de Qualidade” e de “Controle de Qualidade”. Esses padrões internacionais são aplicados tanto às vacinas experimentais quanto aos produtos aprovados. Eles garantem que todas as vacinas são seguras e de alta qualidade e que todos os lotes do produto são feitos da mesma maneira.

Desafios: desenvolvimento do processo e capacidade de fabricação

Antes que uma vacina possa ser fabricada, os cientistas devem identificar precisamente todos os passos no processo de produção e descobrir qual a melhor maneira de conduzi-los. Isso é conhecido como “desenvolvimento do processo”. A maioria das vacinas passa por várias fases de desenvolvimento do processo. A primeira fase decorre da identificação de um conceito promissor em um laboratório. Os cientistas

desenvolvem a partir daí, um processo para produzir vacina suficiente para ensaios em animais e, posteriormente, para ensaios preliminares em humanos. A quantidade de vacina necessária para esses testes de segurança é relativamente pequena.

Se uma vacina se mostra adequada em testes de segurança de pequena escala, ela pode prosseguir para ensaios de escala intermediária e grande. O maior desses ensaios pode envolver milhares de voluntários. Nessa fase, o processo de manufatura deve ser aprimorado para produzir quantidades maiores de vacinas.

O “desenvolvimento do processo” requer especialistas em biotecnologia. Atualmente, muitos desses especialistas estão concentrados em grandes companhias farmacêuticas, muitas das quais não estão desenvolvendo vacinas contra a AIDS. Alguns produtores de vacinas contra a AIDS estão preocupados com essa falta de recursos humanos e ainda que esse fato poderá levar a um atraso na condução de vacinas potenciais aos ensaios clínicos.

Uma segunda lacuna importante é a capacidade de produção, incluindo instalações equipadas para produzir os tipos de vacinas contra a AIDS que estão atualmente passando por testes clínicos. Já há uma limitação de instalações para a produção de vacinas aprovadas, como aquelas que ajudam a prevenir o sarampo, a caxumba e a pólio. Novas instalações adicionais são necessárias para vacinas experimentais contra a AIDS. Essas instalações para a fabricação devem ter a capacidade de produzir vacinas que usem vários sistemas biológicos diferentes, pois ainda não sabemos que processos serão usados para fazer uma vacina eficaz.

A necessidade de planejar o futuro

Provavelmente muitos anos ainda vão se passar até que se tenha uma vacina preventiva efetiva contra a AIDS. Entretanto, os produtores de vacinas devem começar desde já a se planejar para o dia em que essa vacina for identificada através de ensaios clínicos. Em todo o mundo haverá uma demanda urgente por essa vacina. A única maneira de atender a essa necessidade será com instalações para produção em larga escala, que estejam equipadas para fazer a nova vacina.

Essas fábricas não poderão ser

construídas de um dia para o outro. Geralmente são necessários entre cinco a sete anos e centenas de milhões de dólares para se construir e validar uma nova instalação e ainda para garantir que tudo funcione adequadamente e atenda às exigências regulatórias internacionais, incluídos aqui padrões de Controle de Qualidade e de Garantia de Qualidade.

Não se sabe ainda se alguma dessas vacinas que estão sendo testadas em ensaios clínicos ajudará a prevenir a infecção pelo HIV ou a doença.

Entretanto, o campo não pode esperar por essa informação para começar a investir em instalações para produção em larga escala. Esse atraso poderá custar milhões de vidas. Ao invés disso, os produtores devem correr o risco e investir em capacidade de produção antes de saber se uma vacina é eficaz ou não. Nenhum fabricante de vacina contra a AIDS poderá atender sozinho a toda a demanda de produção dessa área e às necessidades de desenvolvimento do processo. O plano estratégico do grupo

de trabalho do “Empreendimento para Vacinas” poderia fornecer um ponto de partida para ampliar a colaboração e a coordenação nesse campo.



IAVI Report Online

www.iavireport.org

- O IAVI Report tem a satisfação de anunciar o lançamento da sua nova página na Internet. O *IAVI Report Online* é uma fonte centralizada de informação sobre todos os aspectos da pesquisa de vacinas contra a AIDS e disciplinas científicas associadas, desde a pesquisa básica como virologia molecular e imunologia, até áreas aplicadas como a pesquisa de prevenção do HIV
- Atualizado diariamente com as informações do noticiário internacional diário sobre HIV/AIDS, além de um sumário de publicações mais atuais e relevantes sobre o desenvolvimento de vacinas contra a AIDS, o *IAVI Report Online* é uma fonte de informações para os pesquisadores em HIV, ativistas, gestores e qualquer um com interesse no avanço em direção a uma vacina preventiva eficaz contra a AIDS.
- O *IAVI Report Online* também hospeda todos os artigos atuais e um arquivo das edições impressas do *IAVI Report* e do *VAX*, um boletim mensal disponível em cinco idiomas – inglês, francês, alemão, português e espanhol. O *IAVI Report Online* apresenta uma nova seção que oferece versões preliminares na Internet de artigos do *IAVI Report* antes de sua publicação impressa.
- Os visitantes da página poderão assinar gratuitamente qualquer produto do *IAVI Report* através da página.
- Roberto Fernandez-Larsson, PhD, Editor de Web do *IAVI Report Online*, é virologista e trabalhava anteriormente no Website do AIDSscience, como *Editor Sênior*. Lá, ele foi responsável pelo desenvolvimento e direção da página sobre prevenção da AIDS e pesquisa em vacina patrocinada pela revista *Science*.

DESTAQUES DO IAVI REPORT ONLINE

Artigos: Artigos aprofundados sobre tópicos atuais, de escritores da IAVI e de outros colaboradores.

Entrevistas: Indivíduos importantes no desenvolvimento de vacinas contra a AIDS abordam questões relevantes.

Cinco idiomas: Edições de VAX são traduzidas do inglês para francês, alemão, português e espanhol.

Básicas: Questões relacionadas às vacinas contra a AIDS são respondidas de forma adequada para os leigos, para facilitar o seu entendimento.

Manchetes das notícias sobre HIV/AIDS: Atualizado diariamente com manchetes das notícias mais importantes divulgadas na mídia internacional que sejam do interesse de pesquisadores em HIV e outros. As manchetes são acompanhadas de trechos breves ou resumos do artigo e um link de acesso para a fonte.

Manchetes desta semana sobre HIV/AIDS nos jornais: Atualizada semanalmente, essa seção contém trabalhos científicos escolhidos pela equipe do IAVI Report como os mais significativas e relevantes para a pesquisa em vacinas contra a AIDS e disciplinas associadas.

Seção das notícias mais quentes: essa seção ressalta as notícias mais relevantes da semana.

Edições especiais: contém bancos de dados, pôsteres, mapas, antologias e outros projetos especiais arquivados.

A maior parte do conteúdo do *IAVI Report Online* está em inglês, para mais informações sobre vacinas em português visite os sites:

www.giv.org.br
<http://www.pracaonze.ufrj.br/>
<http://www.vacinashiv.unifesp.br/>

EDITOR
Simon Noble PhD

REDATORA PRINCIPAL
Emily Bass

GERÊNCIA DE PRODUÇÃO
Michael Hariton

EDITOR DA VERSÃO ONLINE
Roberto Fernandez-Larsson, PhD

SUPERVISÃO DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS
Alexandre Menezes

COLABORAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO NO BRASIL
Grupo de Incentivo à Vida

A seção ‘Em Foco’ desta edição do VAX é baseado em um artigo de Sheri Fink que foi publicado originalmente na edição de fevereiro/abril de 2004 do *IAVI Report*. Todos os artigos são de Emily Bass.



VAX é um boletim mensal do IAVI Report, o periódico sobre pesquisa de vacinas contra a AIDS, publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a AIDS (IAVI). Disponível em inglês, francês, espanhol e português em formato pdf (www.iavi.org/iavireport) ou como um boletim eletrônico que pode ser enviado por e-mail. Se você deseja receber o VAX por e-mail, por favor, encaminhe uma solicitação, incluindo a preferência de idioma, para: vax@iavi.org. Para receber cópias impressas do VAX em português, entre em contato com o Grupo de Incentivo à Vida através do: vax@iavi.org

IAVI é uma organização internacional, que trabalha para acelerar o desenvolvimento e a distribuição de vacinas preventivas contra a AIDS. A IAVI tem como foco quatro áreas principais: a aceleração do progresso científico; a educação e promoção de políticas; a garantia de acesso à vacina e a criação de um ambiente mais favorável para a participação da indústria no desenvolvimento de uma vacina contra o HIV

Todos os direitos reservados © 2004

O desenvolvimento de vacinas é um processo demorado que envolve o teste de idéias e de produtos candidatos com o objetivo de identificar uma vacina segura e efetiva, que possa ser confiável e financeiramente viável de ser produzida e distribuída a todos que precisem dela. O processo de desenvolvimento pode ser dividido em cinco estágios que se sobrepõem. Esses estágios são comuns a todos os medicamentos, vacinas e microbicidas. Os cientistas, os especialistas em produção, os formuladores de políticas públicas e os ativistas trabalhando com AIDS atuam em muitos desses estágios simultaneamente com diferentes candidatas. Pode levar 10 anos ou mais para que se possa identificar uma candidata eficaz para aprovação oficial e uso generalizado. Os cinco estágios são descritos abaixo, usando-se a vacina da AIDS como um exemplo.

Geração da idéia e pesquisa básica

O desenvolvimento de uma vacina começa com a “pesquisa básica”, que inclui experimentos e observações de vários aspectos do HIV e do sistema imune. A pesquisa básica é conduzida em laboratórios de universidades, institutos de pesquisa e empresas privadas. Os cientistas usam várias técnicas para isolar o vírus e as células do sistema imunológico e ainda para estudar os tipos de células que o HIV infecta, como ele mata essas células e que efeitos isso tem em outros tipos celulares. Um termo geral para esses estudos é “ensaio *in vitro*”. *In vitro* significa “no vidro”, em latim, e é usado para estudos que são realizados fora de organismos vivos. Os ensaios *in vitro* dão aos cientistas a chance de observar processos que geralmente acontecem dentro do corpo humano. Alguns experimentos da pesquisa básica estudam as respostas imunes ao HIV em pequenos animais, como por exemplo os camundongos. A pesquisa básica fornece pistas sobre como desenvolver vacinas melhores.

Desenvolvimento pré-clínico

Os testes pré-clínicos incluem a avaliação da pureza e composição da candidata, assim como medidas muito preliminares dos efeitos da vacina contra o HIV. Alguns desses testes são realizados *in vitro* e outros têm que ser feitos em animais. Os testes em animais ou humanos são chamados de experimentos *in vivo*. Por exemplo, os cientistas podem tentar elaborar uma vacina que estimule respostas imunes que efetivamente controlem a multiplicação do HIV nas células. Isso pode ser testado imunizando-se camundongos, depois testando a resposta imune das células *in vitro*, para ver se elas barram a multiplicação do HIV. Esses e outros experimentos são usados para a obtenção de informações preliminares sobre a imunogenicidade, que é uma medida dos tipos e da intensidade da resposta imune causada pela vacina. Se a candidata parecer promissora, testes adicionais são feitos em macacos. Os pesquisadores dão a vacina experimental aos macacos e, posteriormente, “desafiam” o animal com uma versão do HIV para macacos, chamado vírus da imunodeficiência de símios (*Simian immunodeficiency virus* – SIV). Assim, eles podem verificar se a vacina confere alguma proteção. Os estudos pré-clínicos também fornecem informações importantes sobre a segurança do produto. Somente uma pequena porcentagem das vacinas que passaram pela fase pré-clínica seguem para a próxima etapa.

Ensaio clínico

Um ensaio clínico é um trabalho de pesquisa em humanos que é usado para responder a uma pergunta sobre uma determinada droga, vacina ou intervenção médica experimental. Os ensaios clínicos são conduzidos em etapas sequenciais ou “fases”, cada uma respondendo a uma pergunta diferente. Um ensaio pequeno de Fase I sobre segurança de uma vacina contra a AIDS tem como pergunta: A vacina é segura em um pequeno grupo de pessoas não infectadas pelo HIV que passaram por um processo extenso de avaliação da sua saúde? Os ensaios de Fase I podem também avaliar a imunogenicidade da vacina. Os ensaios de Fase II de vacinas contra a AIDS perguntam: A vacina é segura e imunogênica em um grupo de centenas de pessoas não infectadas pelo HIV que se apresentam saudáveis quando submetidas a um exame clínico mais geral? E ainda: Qual a melhor dose, esquema de doses para imunização e rota de imunização para a vacina? Os ensaios de eficácia da vacina de Fase III geralmente

envolvem milhares de voluntários para perguntar: Essa vacina fornece proteção contra a infecção pelo HIV ou reduz a severidade da doença em pessoas que recebem a vacina e depois se infectam com o vírus, através de contato de risco? Se o ensaio de Fase III mostrar que a candidata tem algum benefício, então ela pode avançar para a etapa de aprovação oficial. A seqüência de ensaios pode algumas vezes incluir testes grandes em Fase IV depois da aprovação.

Licenciamento e aprovação

Se um ensaio de Fase III de uma vacina mostrar que a candidata tem efeitos positivos, então os produtores da vacina podem submeter uma solicitação de licença para comercialização às agências reguladoras. Nos EUA a agência reguladora é a *Food and Drug Administration* (FDA); na União Européia é a *European Agency for the Evaluation of Medical Products* (EMEA); na África do Sul é a *Medicines Control Council*.

As agências reguladoras revisam tudo sobre o produto: todos os detalhes do processo de produção, seus componentes, os benefícios e riscos do uso, a rotulagem e a embalagem que será usada para informar ao público sobre o produto. É tarefa das agências determinar se o produto é seguro e trás benefícios suficientes para torná-la disponível ao público.

Vários fatores podem influenciar as decisões sobre aprovar ou não vacinas contra a AIDS. Esses incluem o nível de benefício ou eficácia observada no ensaio de Fase III e o tipo de população que foi selecionada para o ensaio. Algumas agências reguladoras podem requerer um segundo ensaio de Fase III confirmatório, que possa testar o produto em uma população diferente, talvez em uma faixa etária diferente ou em diferentes partes do mundo.

Os formuladores de políticas públicas e organizações atuando na área de saúde estão trabalhando para desenvolver e fortalecer a capacidade técnica de especialistas das agências reguladoras de países em desenvolvimento, e ainda na identificação de estratégias para acelerar processos de aprovação.

Produção e distribuição

Uma vez que uma vacina eficaz tenha sido desenvolvida, ela deve ser produzida em quantidade suficiente para atender às necessidades mundiais. Esses insumos só podem ser feitos em instalações para produção em larga

escala, que são onerosas e levam tempo para serem construídas. Por isso os produtores de vacinas começam a planejar as instalações muito antes de terem o produto aprovado e antes mesmo de obterem os resultados de um ensaio de Fase III.

É essencial também que se tenha sistemas e estratégias de distribuição das vacinas para as pessoas que precisam delas. Esses sistemas requerem instalações para estocagem e equipamentos, além de pessoal treinado para administrar as vacinas de maneira segura. A estratégia inclui divulgação e campanhas educativas para explicar às pessoas como a vacina funciona, como ela deve ser usada e porque a vacina não deve substituir o uso do preservativo masculino ou outra estratégia para evitar o HIV, pois todas essas estratégias devem ser usadas em conjunto.

Adaptado do *Uganda AIDS Vaccine Update* de dezembro de 2003 – março de 2004, o boletim do Instituto de Pesquisa em Vírus de Uganda – Programa de Vacina anti HIV da IAVI (Uganda Virus Research Institute-IAVI HIV Vaccine Program). Para mais informações ou para obter uma cópia do boletim: www.iavi.org/uganda.

BÁSICAS

ENTENDENDO



desenvolvimento de uma Vacina