

MINISTÉRIO DA SAÚDE

ESCLEROSE MÚLTIPLA

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 1, DE 07 DE JANEIRO DE 2022

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de EM é complexo, uma vez que não existe marcador ou teste diagnóstico específico, sendo baseado na documentação de dois ou mais episódios sintomáticos (devem durar mais de 24 horas e ocorrer de forma distinta) separados por período de no mínimo um mês. Exames radiológicos e laboratoriais (especialmente a ressonância magnética (RM)) podem compor o diagnóstico. O diagnóstico deve ser feito com base nos Critérios de McDonald revisados em 2017, descritos no quadro abaixo.

Critérios de McDonald

Número de surtos ^(a)	Número de lesões com evidência clínica objetiva ^(b)	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos	2 ou mais lesões	Nenhum ^(c)
2 ou mais surtos	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta	Nenhum ^(c)
2 ou mais surtos	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> Novo surto em localização diferente no SNC OU Ressonância Magnética^(d)
1 surto	2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> Novo surto OU Ressonância Magnética^(e) OU Presença de bandas oligoclonais no LCR^(f)
1 surto	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> Novo surto em localização diferente no SNC OU Ressonância Magnética^(d) E Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> Novo surto OU Ressonância Magnética^(e) OU Presença de bandas oligoclonais no LCR^(f)

EM = Esclerose Múltipla; SNC = Sistema Nervoso Central; LCR = Exame do líquido cefalorraquidiano.

(a) Definição de surto: todo evento reportado pelo paciente ou objetivamente observado que seja típico de um evento inflamatório desmielinizante agudo com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de infecção ou febre. O evento deve ser documentado por exame neurológico realizado na mesma época da sua manifestação clínica;

(b) O diagnóstico baseado em evidência clínica objetiva de duas lesões é o mais seguro. Evidência histórica de um surto prévio, na ausência de achados neurológicos objetivamente documentados, pode incluir eventos históricos com sintomas e evolução característicos de um evento desmielinizante inflamatório prévio. Pelo menos um surto, entretanto, deve ter seu suporte em achados objetivos. Na ausência de evidência objetiva residual, é necessária cautela;

(c) Nos critérios de McDonald originais (revisão de 2017), não são necessários testes adicionais, entretanto, para efeito deste PCDT adotou-se que qualquer diagnóstico de EM deve ser realizado com acesso à neuroimagem;

(d) Ressonância Magnética para disseminação no espaço, consultar item 3 da PT No 1, de 07/01/2022;

(e) Ressonância Magnética para disseminação no tempo, consultar item 3 da PT No 1, de 07/01/2022;

(f) A presença de bandas oligoclonais no líquido não demonstra disseminação no tempo, contudo pode substituir a demonstração de disseminação no tempo.

Após o diagnóstico, a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS - *Expanded Disability Status Scale*) é usada para estadiamento e monitoramento da doença. Ela quantifica o comprometimento neuronal em oito sistemas funcionais. A pontuação final varia de 0 (normal) a 10 (morte).

Classificação atual: EM Remitente-recorrente (EMRR), EM Secundária Progressiva (EMSP), EM Primária Progressiva (EMPP) e Síndrome Clinicamente Isolada (CIS) (consultar item 3.1 do PCDT Esclerose Múltipla PT Nº 1, de 07/01/2022).

INTRODUÇÃO

A **esclerose múltipla** (EM) é uma doença imuno-mediada, inflamatória, desmielinizante e neuro-degenerativa, que envolve a substância branca e a cinzenta do Sistema Nervoso Central (SNC). Sua etiologia não é bem compreendida, envolvendo fatores genéticos e ambientais. Essa doença acomete usualmente adultos jovens, dos 20 aos 50 anos de idade, com pico aos 30 anos, sendo em média duas vezes mais frequente em mulheres. A prevalência e a incidência de EM tendem a aumentar com a latitude, tanto ao norte quanto ao sul da linha do equador.

O **quadro clínico** se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroide. Os sintomas podem ser graves ou parecer tão triviais que o paciente pode não procurar assistência médica por meses ou anos.

Principais sintomas: Neurite óptica, diplopia, paresia ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de coordenação e equilíbrio, dor neuropática, espasticidade, fadiga, disfunções esfinterianas e cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação podem aparecer.

CID 10

G35 Esclerose Múltipla

BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Aumento da sobrevida global (considerando morte e surtos).
- Aumento da sobrevida livre de surtos;
- Ausência de progressão da incapacidade, medida pelo EDSS.
- Ausência de eventos adversos graves, principalmente infecciosos (por exemplo, LEMP).
- Melhora sintomática.
- Diminuição da frequência e gravidade das recorrências.
- Redução do número de internações hospitalares.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico de EM pelos critérios de McDonald revisados e adaptados, nas formas EMRR ou EMSP; com evidência de lesões desmielinizantes comprovadas por neuroimagem (RM) e diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas.

Para o **natalizumabe**, devem-se observar os seguintes critérios de classificação da alta atividade da doença em pacientes com EMRR:

- Incidência de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e evidência de pelo menos uma nova lesão captante no gadolínio ou aumento significativo da carga da lesão em T2 no ano anterior em pacientes não tratados; **OU**
- Atividade da doença no ano anterior, durante a utilização adequada de pelo menos um MMCD, na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou não adesão ao tratamento, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento e evidência de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolínio.

Para o **alentuzumabe**, além dos critérios de classificação da alta atividade da doença em pacientes com EMRR (indicados acima), deve-se observar a ocorrência prévia de falha terapêutica ou contraindicação especificada em bula ao uso do natalizumabe.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com:

- Diagnóstico de EMPP.
- Elevação basal das enzimas hepáticas e bilirrubina total acima do limite superior da normalidade (LSN): ALT/TGP e AST/TGO acima de 20 vezes o LSN, Gama GT acima de 10 vezes o LSN e icterícia ou bilirrubina total acima de 10 vezes o LSN.
- Contagem de linfócitos no sangue periférico $< 1.000/mm^3$; **OU**
- Intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.

Adicionalmente, serão excluídos

- Para o uso de **fingolimode**: Pacientes com bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou maior, doença do nó sinusal ou bloqueio cardíaco sinoatrial, doença cardíaca isquêmica conhecida, histórico de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, histórico de parada cardíaca, doença cerebrovascular, hipertensão arterial não controlada, apneia do sono grave não tratada ou uso de medicamentos que alterem o mecanismo de condução cardíaca.
- Para o uso de **natalizumabe**: Pacientes com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), pacientes que apresentem maior risco de adquirir infecções oportunistas (pacientes imunocomprometidos ou com câncer).
- Para o uso de **alentuzumabe**: Pacientes com hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV); infecção ativa grave até a resolução completa da infecção; hipertensão não controlada; E pacientes que apresentem história de: dissecação de artéria cervicocefálica; de acidente vascular cerebral; de angina de peito ou infarto do miocárdio; ou coagulopatia conhecida, em terapia antiplaquetária ou anticoagulante.

CASOS ESPECIAIS

Síndrome clínica isolada de alto risco de conversão para EM: O paciente deverá ser investigado para os diversos diagnósticos diferenciais, incluindo outras doenças autoimunes que acometem o SNC, doenças paraneoplásicas e infecções crônicas do SNC.

Crianças e adolescentes: Deve-se afastar leucodistrofias e, confirmada a EM, pode-se tratar com beta-interferonas, fingolimode (se o paciente tiver mais de 10 anos de idade) ou glatirâmer. A teriflunomida, o fumarato de dimetila, o natalizumabe e o alentuzumabe não estão aprovados para uso por menores de 18 anos.

Gestantes: Em casos de evolução favorável da doença (de acordo com a EDSS) preconiza-se não usar imunomodulador nem imunossupressor. A teriflunomida é contraindicada para uso por gestantes, assim como as beta-interferonas 1a (Rebif® e Avonex®). A beta-interferona 1a produzida pelo laboratório Bio-Manguinhos é classificada na categoria de risco B para gravidez (pode ser utilizada sob recomendação médica). Com relação aos demais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), seu uso deve ser considerado para casos em que a evolução clínica da doença se mostra desfavorável, de forma que os benefícios do tratamento para a mãe superem o risco para o feto. Dados sob risco na amamentação são escassos.

Consultar item 6 Casos Especiais do PCDT Esclerose Múltipla da PT Nº 1, de 07 de janeiro de 2022.

TRATAMENTO

O tratamento da EM pode ser complexo, envolvendo equipe multidisciplinar, com o uso de condutas medicamentosas e não medicamentosas.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Linhas de tratamento da EMRR com MMCD

Tratamento da EM de baixa ou moderada atividade

Para pacientes com EMRR de baixa ou moderada atividade é preconizado o tratamento conforme as seguintes linhas terapêuticas:

- **1ª linha:** Beta-interferonas, glatirâmer ou teriflunomida ou fumarato de dimetila ou azatioprina, em casos de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso), falha terapêutica ou falta de adesão a qualquer medicamento da 1ª linha de tratamento, é permitida a troca por outra classe de medicamento de 1ª linha. A azatioprina é considerada uma opção menos eficaz e só deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais.
- **2ª linha:** Fingolimode, em casos de falha terapêutica, reações adversas ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento da 1ª linha de tratamento, é permitida a troca por fingolimode.
- **3ª linha:** Natalizumabe, em casos de falha terapêutica no tratamento da 2ª linha ou contraindicação ao fingolimode indica-se o natalizumabe.

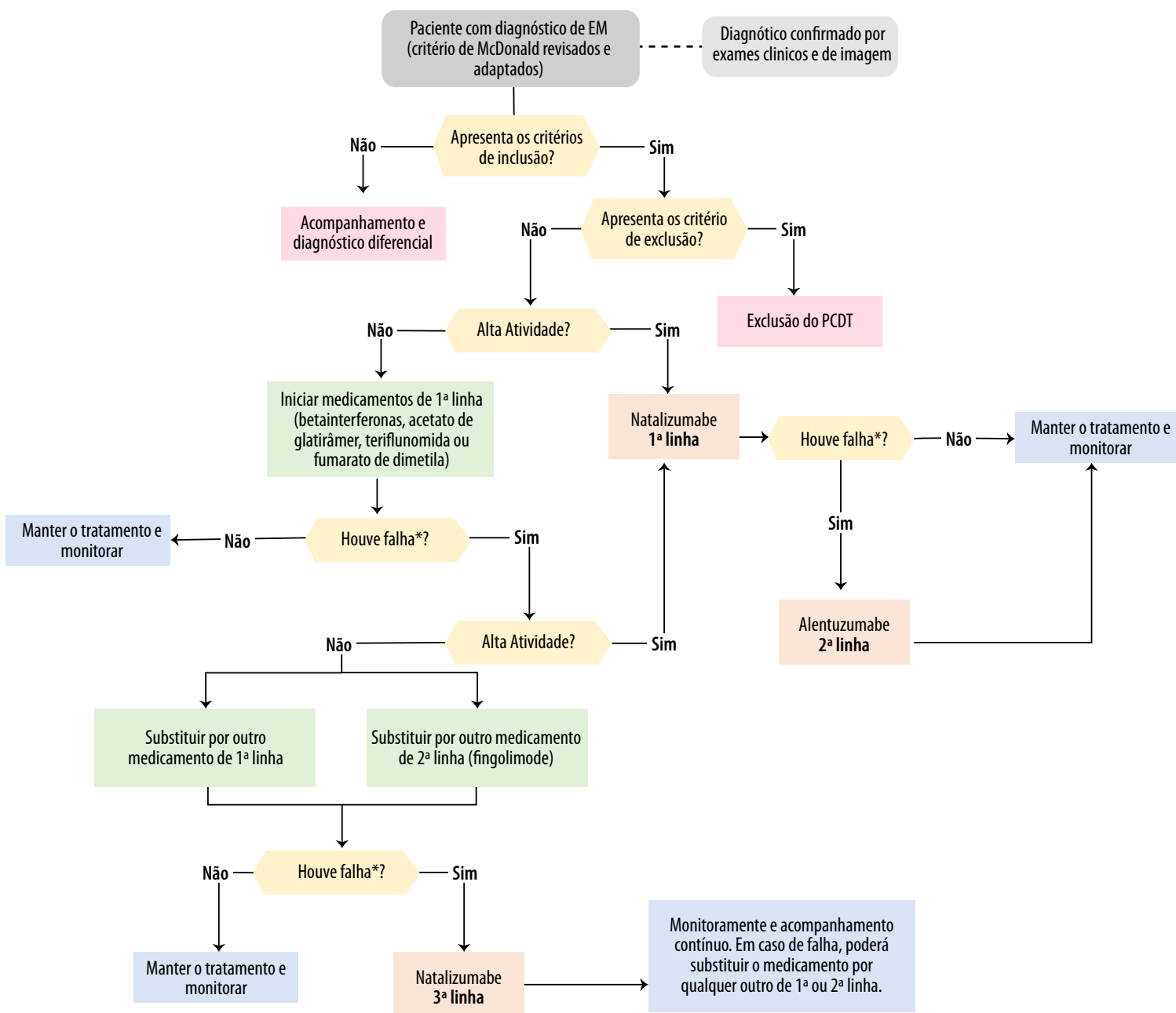
Tratamento da EM de alta atividade

Para pacientes com EMRR altamente ativa é preconizado o tratamento conforme as linhas terapêuticas a seguir:

- **1ª linha:** Natalizumabe, indicado como 1ª opção de tratamento para pacientes com EMRR em alta atividade da doença, com comprovação por meio de relatório médico e exame de neuroimagem (RM), sejam eles virgens de tratamento ou estejam em qualquer outra linha de tratamento.
- **2ª linha:** Alentuzumabe, em casos de falha terapêutica no tratamento ou contraindicação presente em bula ao natalizumabe, indica-se o alentuzumabe.

TRATAMENTO (continuação)

Fluxograma do tratamento Esclerose Múltipla



*A FALHA poderá ser definida como:

- 1) Falha terapêutica (definida como a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo 4 novas lesões em T2 no período de 12 meses)
- 2) Intolerância ao medicamento
- 3) Reações adversas não controláveis
- 4) Falta de adesão ao tratamento

Será considerada alta atividade da doença (com comprovação por exames clínicos e de imagem):

- a. Para virgens de tratamento: incidência de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e evidência de pelo menos uma nova lesão captante no gadolínio ou aumento significativo da carga da lesão em T2 no ano anterior;
- b. Para pacientes falhados a outro(s) Medicamento Modificador do Curso da Doença (MMCD): atividade da doença nos últimos 12 meses, durante a utilização adequada de pelo menos um MMCD, na ausência de intolerância ou não adesão, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento e indícios de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolínio.

TRATAMENTO (continuação)

Esquemas de administração, doses e principais eventos adversos dos medicamentos

FÁRMACO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE INICIAL	PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS
TRATAMENTO DOS SURTOS			
Metilprednisolona	Via intravenosa	1g, 1x ao dia, por 3 ou 5 dias EV	Disfunção/distúrbio miccional gastrointestinal funcional, cefaleia, meningite, paraparesia/ paraplegia, convulsões, distúrbios sensitivos.
TRATAMENTO DA EMRR DE BAIXA OU MODERADA ATIVIDADE			
PRIMEIRA LINHA			
Beta-interferona	Via intramuscular	30 µg (6 MUI), 1x semana	Mialgia, febre, calafrios, sudorese, astenia, cefaleia e náusea.
Beta-interferona	Via subcutânea	22 µg (6 MUI), 3x semana 44 µg (12 MUI), 3x semana	
Beta-interferona	Via subcutânea	0,25 mg (8 milhões de MUI), em dias alternados	
Acetato de Glatirâmer	Via subcutânea	20 mg, 1x ao dia OU 40 mg, 3x por semana	Infecção, gripe, dispneia, náusea, artralgia, dorsalgia, astenia, dor torácica e algia.
Teriflunomida	Via oral	14mg, 1x ao dia	Cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento das transaminases hepáticas.
Fumarato de dimetila	Via oral	120mg, 2x ao dia por 7 dias; e 240mg, 2x ao dia	Rubor e eventos gastrointestinais (diarreia, náusea, dor abdominal, dor abdominal superior).
Azatioprina	Via oral	1-3 mg/kg de peso corporal ao dia	Infecções virais, fúngicas e bacterianas; leucopenia, anemia, colestase, hipersensibilidade, disfunção hepática.
SEGUNDA LINHA			
Fingolimode	Via oral	0,5 mg, 1x ao dia	Tosse com catarro, dor no peito, dor nas costas, febre, vômitos, náusea, diarreia, bradicardia.
TERCEIRA LINHA			
Natalizumabe	Via intravenosa	300mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas
TRATAMENTO DA EMRR DE ALTA ATIVIDADE			
PRIMEIRA LINHA			
Natalizumabe	Via intravenosa	300 mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas.
SEGUNDA LINHA			
Alentuzumabe	Via intravenosa	12 mg/dia Tratamento inicial: 5 dias consecutivos (dose total de 60 mg) Ciclos adicionais: 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg), administrados pelo menos 12 meses depois do tratamento anterior	Linfopenia, leucopenia, taquicardia, hipertireoidismo, náusea, pirexia, fadiga, calafrios, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, cefaleia, erupção cutânea, urticária, prurido, erupção cutânea generalizada, ruborização.

Consultar item 7 **Tratamento** do PCDT Esclerose Múltipla da PT Nº 1, de 07 de janeiro de 2022

CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A incapacidade do paciente de adesão ao tratamento, a impossibilidade de monitorização dos eventos adversos e a toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) apresentado por algum medicamento que faz parte deste protocolo.

O tempo de tratamento ou a troca de medicamento são determinados pela falha terapêutica ou pelo surgimento de eventos adversos intoleráveis, após considerar todas as medidas para sua atenuação. Considera-se falha terapêutica a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo quatro novas lesões em T2 ao exame de RM no período de um ano, durante tratamento medicamentoso adequado. Tais critérios são válidos para qualquer dos tratamentos preconizados

Gravidez e aleitamento: Pacientes de ambos os sexos que planejam conceber e engravidar devem adotar medidas de interrupção. Pacientes usando teriflunomida devem empregar contracepção eficaz devido à teratogenicidade do medicamento. Pacientes em uso de beta-interferona-1a (Avonex® ou Rebif®), fumarato de dimetila e fingolimode devem evitar gravidez. Pacientes que planejam a gravidez devem engravidar somente após interrupção do tratamento: dois meses com fingolimode, quatro meses com alentuzumabe. Uso de azatioprina requer contracepção adequada. O aleitamento é suspenso durante ciclos de tratamento com alentuzumabe e por quatro meses após o último ciclo.

MONITORAMENTO

Na maioria dos casos, o monitoramento dos pacientes é clínico-laboratorial. O monitoramento dos eventos adversos dos medicamentos ou classe de medicamentos deve ser feito de acordo com o medicamento específico em uso. A observação das taxas e gravidades dos surtos é necessária o manejo de doses e troca dos medicamentos. Beta-Interferonas:

Beta-Interferonas

- Os seguintes exames básicos devem ser solicitados: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas (AST/TGO, LT/TGP e fosfatase alcalina), bilirrubina total e TSH (hormônio tireotrófico).
- Alterações da função tireoidiana: possibilidade de distúrbios da tireoide, recomenda-se avaliação prévia e monitoramento.
- Alterações de hemograma: linfopenia, neutropenia e leucopenia. Contagens sanguíneas devem ser obtidas antes e durante o tratamento. Dose temporariamente reduzida se valores sanguíneos estiverem abaixo de limites. Recomendação de suspensão do medicamento em desvios extremos.

Acetato de Glatirâmer

- Possíveis reações adversas imediatas pós-injeção. Reações no local de injeção, como eritema e inflamação.
- Rodízio de locais de injeção para diminuir eventos adversos.
- Reações adversas comuns: infecção, ansiedade, dor torácica.
- A mudança de frequência na aplicação diária (glatirâmer 20 mg/mL) para três vezes por semana (glatirâmer 40 mg/mL) revelou uma diminuição em 60% na taxa de eventos adversos.

Fumarato de Dimetila

- Há relato de ocorrência de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) em casos de linfopenia grave.
- Os exames laboratoriais básicos que devem ser solicitados são: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP/ e fosfatase alcalina) e bilirrubina total.

Teriflunomida

- O monitoramento envolve avaliação clínica e laboratorial, incluindo pressão sanguínea, história médica, exame físico, hemograma completo, enzimas hepáticas e bilirrubina.
- É essencial observar surtos, gravidade, pontuação na escala EDSS e eventos adversos a cada 3 meses.
- Exames devem ser feitos a cada 30, 60 e 180 dias, depois a cada 6 meses, com reavaliações semestrais.
- É recomendada triagem para tuberculose.
- A teriflunomida pode causar doença pulmonar intersticial aguda e piora, sintomas como tosse e dispneia exigem atenção.
- A pressão arterial, células brancas do sangue, plaquetas e enzimas hepáticas

cas também devem ser monitoradas, com precauções semelhantes ao uso de beta-interferona.

Fingolimode

- O monitoramento clínico-laboratorial inclui observar surtos, gravidade, pontuação na escala EDSS, pressão arterial, eletroencefalograma, exames como hemograma completo, enzimas hepáticas e bilirrubina.
- Reavaliações a cada 3 meses, exames laboratoriais em 30, 60 e 180 dias, depois a cada 6 meses e 2 meses após o término do tratamento.
- Possíveis reações adversas graves incluem infecções, edema macular e bloqueios cardíacos transitórios.
- Restrições de uso incluem condições cardíacas, histórico de bloqueios cardíacos, hipertensão, entre outros.
- A primeira dose exige monitoramento rigoroso, assim como a reintrodução após interrupção, devido aos efeitos da substância no corpo por até dois meses após a última dose.

Natalizumabe

- O monitoramento clínico-laboratorial inclui observar surtos, pontuação na escala EDSS e eventos adversos.
- Exames necessários são hemograma completo, enzimas hepáticas e bilirrubina, realizados antes e durante o tratamento.
- Natalizumabe é continuado se benefícios superam riscos de LEMP; exames de imagem e líquido cefalorraquidiano são cruciais para exclusão de LEMP. Vírus JC pode causar neuropatia de células granulares (NCG).
- Lesões hepáticas, anemia, anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia são monitoradas como com beta-interferonas.

Azatioprina

- O monitoramento clínico-laboratorial abrange surtos, pontuação na EDSS, eventos adversos, enzimas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP), bilirrubina, fosfatase alcalina, gama-GT e hemograma.
- Conduas de monitorização semelhantes à beta-interferona.

Alentuzumabe:

- Exames laboratoriais, como hemograma completo, transaminases, creatinina, urina e função da tireoide, são realizados em intervalos antes e até 48 meses após o último ciclo de tratamento.
- O alentuzumabe pode levar a autoimunidade grave, as condições autoimunes reportadas incluem distúrbios da tireoide, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), ou, raramente, nefropatias, hepatite autoimune (AIH), hemofilia adquirida A e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT).
- Eventos adversos graves, às vezes fatais, foram relatados, como hemorragia pulmonar, isquemia e trombocitopenia.

Consultar item 8 Monitoramento do PCDT Esclerose Múltipla da PT Nº 1, de 07 de janeiro de 2022

REGULAÇÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

São exigidos relatório médico completo e exames de neuroimagem (RM) para comprovação do diagnóstico utilizando os Critérios de McDonald de 2017. A EDSS devidamente respondida também deve ser fornecida.

Pacientes com esclerose múltipla devem atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento, e ser avaliados periodicamente quanto à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. O quadro ao lado indica em que condições pacientes com EM devem ser acompanhados.

Níveis de atenção à saúde para pacientes com EM e encaminhamento para serviço especializado

Atenção primária à saúde (APS)	Tratamento sintomático (medicamentoso e não medicamentoso) da EM.
Serviço especializado	<ul style="list-style-type: none"> Suspeita de EM, com necessidade de exames clínicos com especialista, exames de neuroimagem e diagnóstico diferencial. Atividade da doença ou incidência de surto em pacientes já com tratamento clínico otimizado dentro da linha de tratamento preconizado. Episódio de internação hospitalar devido a surto. Sequela de surto. Cuidado de pacientes em uso de fingolimode com bradicardia.
Serviço de emergência	<ul style="list-style-type: none"> Suspeita de surto.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 1, de 07 de janeiro de 2022 e pode ser acessada em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220201_portal_portaria_conjunta_1_pcdt_esclerose_multipla.pdf

DISQUE
SAÚDE
136

SUS+

MINISTÉRIO DA
SAÚDE
Governo
Federal