

Relatório de **recomendação**

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Junho/2021

Nº 629

Linfangioleiomiomatose



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas de
Linfangioleiomiomatose

2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde – DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Grupo Elaborador

Ivonne Natalia Solarte Agredo - CPCDT/DGITIS/SCTIE/MS

Gustavo Campello Rodrigues - CPCDT/DGITIS/SCTIE/MS

Colaboração externa

Fernanda Lara Fernandes Bonner Araújo Riscado - HUB/UNB

Revisão

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Ávila Teixeira Vidal - CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado – Assessora Técnica DGITIS/SCTIE/MS

Vânia Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Linfangioleiomiomatose (LAM) é uma demanda proveniente da decisão de ampliação de uso do medicamento sirolimo para o tratamento de indivíduos adultos com LAM no SUS, publicada pela Portaria SCTIE/MS nº 24, de 4 de agosto de 2020.

A proposta inicial de documento era elaborar um protocolo de uso do sirolimo em LAM e foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 93ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto. Durante a Reunião, verificou-se a necessidade de alteração do formato do documento, tendo em vista, exigências do Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde, passando a denominar-se Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Linfangioleiomiomatose.

Portanto, este PCDT visa a estabelecer os critérios para diagnóstico de LAM e o uso do sirolimo no tratamento de pacientes com essa condição clínica. Ressalta-se que, por ter sido inicialmente elaborado como um protocolo de uso, as recomendações foram construídas a partir de guias de prática clínica sobre o diagnóstico e tratamento da LAM e das referências identificadas no Relatório de Recomendação nº 539 - Ampliação de uso do sirolimo para tratamento de indivíduos adultos com linfangioleiomiomatose. O protocolo foi avaliado e ajustado em conjunto com um especialista clínico no tema.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 93ª reunião do plenário, realizada nos dias 08 e 09 de dezembro de 2020, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

CONSULTA PÚBLICA

O PCDT foi submetido à consulta pública a fim de considerar a visão da sociedade e receber as suas contribuições. A Consulta Pública do PCDT de Linfangioleiomiomatose foi realizada entre os dias 05/01/2021 e 25/01/2021. Foram recebidas 351 contribuições, em sua maioria, realizadas por pessoa física (n= 347; 99%).

Essas contribuições foram provenientes de representantes de pacientes (n=227; 68%), profissionais de saúde e especialistas no tema (n=42; 12%) e interessados no tema (n=67; 19%). A maioria das pessoas físicas que encaminharam contribuições era branca (71%) e do sexo feminino (67%), residentes na região sudeste do país (69%) e com idade superior aos 25 anos (95%).

Das 351 opiniões fornecidas, 326 (93%) avaliaram a recomendação preliminar da Conitec como muito boa, 22 (6%) avaliaram como boa e 2 (1%) como regular. Ainda, 342 (97%) contribuições declararam que não gostariam de alterar ou incluir algum trecho no documento do PCDT. Entre as nove contribuições que gostariam de alterar ou incluir algum trecho no documento, apenas 6 foram consideradas, por terem informado a alteração do texto solicitada.

As contribuições foram avaliadas e respondidas. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas (Quadro I).

O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/>.

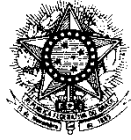
Quadro I. Análise das contribuições recebidas no Consulta Pública nº 71/2020.

Contribuição	Resposta
Acrescentar as anomalias do terço médio e superior da face que também necessitam de distração óssea	A sugestão não foi acatada pois as anomalias não correspondem à fisiopatologia da doença.
A dosagem do nível sérico de Sirolimus é um exame facilmente encontrado na prática clínica, ou apenas nas grandes cidades brasileiras?	A dosagem de sirolimo está disponível no SUS no contexto dos transplantes. Para disponibilizar o exame também para os pacientes com linfangioleiomiomatose em uso de Sirolimo, foi solicitada a ampliação do procedimento para essa condição.
Importante o uso do Sirolimus na Linfangioleiomiomatose precocemente no momento do diagnóstico, uma vez iniciado manter a medicação, pois uma vez descontinuar a medicação há um efeito rebote de piora de sintomas e progressão funcional da doença.	A sugestão foi acatada e acrescentou-se um critério de suspensão do uso do medicamento.
Sugiro que seja incluído o VEGF-D sérico \geq 800 pg/ml, como um dos critérios diagnósticos de Linfangioleiomiomatose (LAM). Esse marcador deverá ser utilizado no diagnóstico de pacientes com suspeita clínica e TC de tórax característica de LAM, porém sem outros achados clínicos ou radiológicos extra-torácicos confirmatórios da doença. Há recomendação em guideline das Sociedades Americana e Japonesa para que se utilize o VEGF-D sérico antes de prosseguir a	O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-D) é um marcador relacionado à fisiopatologia da doença e encontra-se elevado em pacientes com LAM. Pode evitar a realização de biópsia em pacientes que não cumprem outros critérios para fechar o diagnóstico, mas a principal desvantagem desse teste é que está certificado unicamente em poucos centros de referência no mundo. No entanto, como outros métodos diagnósticos já disponíveis no SUS,

<p>investigação com biópsia pulmonar. Isso se justifica pelo fato da biópsia pulmonar ser um exame invasivo e de maior risco para o paciente, em relação à dosagem do VEGF-D sérico.</p>	<p>considerou-se que a avaliação da dosagem de VEGF-D sérico é indispensável. Contudo, a solicitação de incorporação pode ser realizada pelo grupo de interesse.</p>
<p>Na seção 4 item “tratamento”: sugere-se acrescentar informação sobre contracepção e gravidez, visto que são pacientes jovens em idade reprodutiva. Segundo a bula da medicação, é necessário usar um método contraceptivo eficaz antes do início, durante e por 12 semanas após a suspensão do tratamento com Rapamune® (sirolimo). Rapamune® (sirolimo) pode ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial à mãe compensar o risco potencial ao embrião/feto.</p>	<p>Sugestão acatada.</p> <p>Em mulheres em idade fértil, é necessário usar um método contraceptivo eficaz antes do início, durante e por 12 semanas após a suspensão do tratamento com sirolimo. O medicamento só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial à mãe compensar o risco potencial ao embrião/feto.</p> <p>Vigiar presença de eventos adversos relacionados ao uso de Sirolimo e verificar potenciais interações medicamentosas. Monitorar os pacientes quanto a hiperlipemia e eventos relacionados com uso de imunossupressores.</p>

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 98ª Reunião do Plenário, realizada nos dias 09 e 10 de junho de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Linfangioleiomiomatose. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 624/2021.



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 12, DE 27 DE JULHO DE 2021

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Linfangioleiomiomatose

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições, Considerando a necessidade de se estabelecerem os parâmetros sobre a linfangioleiomiomatose no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença; Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação; Considerando o Registro de Deliberação nº 624/2021 e o Relatório de Recomendação no 629 - Junho de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Linfangioleiomiomatose. Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da linfangioleiomiomatose, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da linfangioleiomiomatose.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SERGIO YOSHIMASA OKANE

Secretário de Atenção Especializada à Saúde

HÉLIO ANGOTTI NETO

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

1. INTRODUÇÃO

A LAM (linfangioleiomiomatose) é uma doença sistêmica rara, que afeta principalmente mulheres jovens, ocorrendo esporadicamente ou como parte do complexo de esclerose tuberosa. Em ambos os casos, a LAM está associada à inativação mutacional dos genes supressores de tumor TSC1 e TSC2 (TSC - *tuberous sclerosis complex*)¹.

A LAM pode se apresentar de dois tipos:

- a) **LAM esporádica (S-LAM, não hereditária)**, causada por mutações somáticas do gene TSC2¹.
- b) **LAM associada ao complexo de esclerose tuberosa (TSC-LAM, hereditária)**, que: ocorre com maior frequência em pacientes com complexo esclerose tuberosa ². O complexo de esclerose tuberosa é um distúrbio autossômico dominante causado por mutações no TSC1 ou TSC2 e caracterizado por retardo mental, autismo, convulsões e lesões hamartomatosas no cérebro, coração, pele, rim, olhos, pulmões e fígado².

Os genes TSC1 e TSC2 codificam duas proteínas, hamartina e tuberina, que juntas inibem a mTOR (*Mammalian target of Rapamycin*), um importante regulador do crescimento, proliferação e sobrevivência celular³. Dessa forma, acredita-se que a deficiência de tuberina e hamartina gera desregulação na via de sinalização mTOR sendo a causa da proliferação anormal das células LAM ¹.

A LAM é caracterizada pela proliferação anormal de células do músculo liso (células LAM) que crescem de maneira aberrante nas vias aéreas e linfáticas, espaço parenquimatoso dos pulmões e vasos sanguíneos, gerando lesões pulmonares císticas, cistos contendo fluido linfático, espessamento das paredes vasculares, rompimento linfático e oclusão venosa, levando ao estreitamento das vias aéreas e pneumotórax. A LAM é geralmente agressiva e pode levar a insuficiência respiratória (1).

Além das manifestações pulmonares, a LAM tem manifestações extrapulmonares como adenopatias retroperitoneais, angiomiolipomas renais, linfangiomiomas e derrames quilosos ¹.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

J84.8 – Outras doenças pulmonares intersticiais especificadas.

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é projetado como uma abordagem passo a passo, iniciando com as intervenções menos invasivas. Modificações com base no julgamento clínico são frequentemente necessárias e as decisões de diagnóstico devem ser individualizadas⁴.

Os critérios que devem ser observados para o diagnóstico de LAM são: suspeita clínica de LAM e tomografia de tórax de alta resolução característica de LAM, conforme item 3.3.

Além disso, o paciente deve apresentar, pelo menos, um dos seguintes critérios:

- Presença de complexo de esclerose tuberosa;
- Presença de angiomiolipomas renais (em TC ou ressonância magnética de abdome);
- Presença de linfangioleiomiomas (ou linfangiomas) (em TC ou ressonância magnética de abdome/pelve);
- Presença de efusões quilosas (quilotórax ou ascite quilosa);
- Citologia positiva para células LAM em exame citológico de efusões quilosas ou linfonodos;
- Confirmação histopatológica de LAM por biópsia pulmonar (transbrônquica ou cirúrgica) – se necessária ou desejável para diagnóstico definitivo.

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-D) é um marcador relacionado à fisiopatologia da doença e encontra-se elevado em pacientes com LAM, principalmente quando há acometimento do sistema linfático ^{1,4}. Mas a principal desvantagem desse teste é que está certificado unicamente em poucos centros de referência no mundo ⁵. No entanto, como ele não está disponível no SUS, seu uso como diagnóstico não é preconizado por este Protocolo.

3.1. Suspeita Clínica

Uma vez que essa é a população com maior prevalência dessa condição, deve-se desconfiar de LAM em mulheres jovens de meia-idade com dispneia progressiva, associada ou não a pneumotórax ou quilotórax ⁶.

A maioria dos pacientes com LAM apresentará um distúrbio obstrutivo nos testes de função pulmonar (TFP). No entanto, alguns pacientes, especialmente no início da doença, podem ser assintomáticos e apresentar TFP normais ⁴.

3.2. Suspeita de complexo de esclerose tuberosa

As características sugestivas de complexo de esclerose tuberosa incluem a presença de qualquer uma das seguintes características:

- Fibromas subungueais;
- Angiofibromas faciais;
- Maculas hipomelanóticas;
- Lesões de confete;
- Manchas de Shagreen;
- Histórico familiar positiva de tumor TSC;
- Histórico de convulsões ou comprometimento cognitivo ou presença de displasias corticais, nódulos subependimários, associados ou não a astrocitomas subependimários de células gigantes na imagem cerebral.

Caso haja incerteza quanto ao diagnóstico de TSC, deve-se considerar o encaminhamento do paciente a um centro especializado ⁴.

3.3. Exames complementares

3.3.1. Tomografia

Os achados da LAM na Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) incluem a presença de cistos múltiplos, bilaterais, redondos, bem definidos, relativamente uniformes e de paredes finas com uma distribuição difusa enquanto o parênquima pulmonar entre os cistos geralmente parece normal. Outras características que podem ser observadas na TCAR em alguns pacientes com TSC-LAM incluem: derrame pleural quiloso, pneumotórax, opacidade em vidro fosco sugestivo de congestão quilosa ou múltiplos nódulos minúsculos característicos da hiperplasia multifocal micronodular de pneumócitos. Tomografia computadorizada do abdômen e tórax devem ser realizadas para detectar a presença de cistos pulmonares e anormalidades abdomino-pélvicas, como linfangioleiomiomas e angiomiolipomas renais (AML).

O diagnóstico de AML geralmente pode ser feito radiograficamente com base na presença de gordura nos tumores. O uso rotineiro de contraste não é necessário ou recomendado para o diagnóstico de LMA. O contraste é útil para definir a carga aneurismática e outras características vasculares do tumor, como para avaliação do potencial de hemorragia ou planejamento para embolização. Da mesma forma, os linfangioleiomiomas podem ser tipicamente diagnosticados com base na aparência radiográfica característica ⁴.

3.3.2. Diagnóstico citológico/histológico

A decisão de obter confirmação por meios invasivos deve ser individualizada ^{4,7}.

Todas as tentativas devem ser feitas para estabelecer o diagnóstico de LAM com segurança antes do início da terapia farmacológica com inibidores da mTOR.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo:

Pacientes adultos acima de 18 anos com diagnóstico de LAM e que apresentem um dos critérios a seguir:

- VEF1 inferior a 70% do predito, ou;
- Declínio funcional avaliado com, pelo menos, 3 medidas de VEF1 ao longo de, no mínimo, 6 meses (8), ou;
- Presença de acúmulos quilosos sintomáticos antes de considerar tratamentos invasivos como drenagens percutâneas intermitentes e inserção de dispositivos de drenagem permanentes

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes menores de 18 anos e aqueles que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso do sirolimo.

6. CASOS ESPECIAIS

O uso do sirolimo pode ser considerado diante da avaliação individualizada do paciente por médico com experiência no tratamento da LAM e, preferencialmente, em centros de referência, pacientes com VEF1 normal ou ligeiramente reduzido, especialmente aqueles sintomáticos, que apresentem uma ou mais das seguintes alterações:

- Evidência de anormalidade da função pulmonar: volume residual elevado (>120 do predito) ou capacidade de difusão reduzida (<80%);
- Evidência de anormalidade da troca gasosa: desaturação induzida por exercício (<89%) ou hipoxemia em repouso ($PaO_2 < 70$ mmHg);
- AML renal > 4 cm de diâmetro em pacientes que não tenham indicação de embolização ou ressecção cirúrgica como tratamento preferencial.

Em mulheres em idade fértil, é necessário usar um método contraceptivo eficaz antes do início, durante e por 12 semanas após a suspensão do tratamento com sirolimo. O medicamento só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial à mãe compensar o risco potencial ao embrião/feto.

7. TRATAMENTO

A LAM esporádica é geralmente uma doença progressiva caracterizada por deterioração da função pulmonar. Em pacientes com TSC-LAM e doença progressiva, recomenda-se acompanhamento regular da função pulmonar para detectar e intervir precocemente quando houver mudança no quadro clínico. Em pacientes com TSC-LAM e sintomas mínimos, o risco de LAM grave parece ser menor do que naqueles com LAM esporádico ⁶. Assim como outras doenças pulmonares, os pacientes com LAM devem ser incentivados a manter um peso normal e a não fumar.

Embora não haja estudos específicos examinando o impacto da reabilitação pulmonar na LAM, evidências de benefício podem ser extrapoladas de outras doenças, incluindo DPOC ⁸. Um quarto dos pacientes responde aos broncodilatadores inalatórios de acordo com critérios objetivos padrão e podem obter algum benefício clínico. Embora a inflamação bronquiolar seja observada em alguns pacientes, a eficácia dos corticosteróides inalados na LAM não foi avaliada ^{6,8}.

O cuidado do paciente com LAM inclui o manejo das complicações clínicas como pneumotórax, quilotórax e ascite quilosa e o tratamento farmacológico nos casos que tenham indicação.

7.1. Tratamento Medicamentoso

A LAM era considerada uma doença fatal em mulheres em idade fértil, uma vez que não havia tratamento eficaz, exceto o transplante de pulmão. A descoberta da relação entre a LAM e a presença das mutações nos genes TSC1 e TSC2 justificou o desenvolvimento de estudos clínicos para a avaliação dos medicamentos da classe dos inibidores de mTOR, já indicada e amplamente usada na prática clínica na profilaxia da rejeição de transplantes, para o tratamento de LAM (4).

O sirolimo, um inibidor de mTOR, foi incorporado no âmbito do SUS para o tratamento de indivíduos adultos com LAM por meio da Portaria SCTIE/MS nº 24, de 04 de agosto de 2020. Esse fármaco é um imunossupressor que inibe a proliferação celular e a produção de anticorpos. Após penetrar na célula, o sirolimo, se liga à proteína FKBP12, formando um complexo fármaco-proteína que inibe uma proteína citoplasmática (mTOR). A mTOR está envolvida na via de sinalização intracelular que coordena os processos de crescimento, metabolismo, proliferação celular, autofagia e angiogênese. A inibição da mTOR promove a redução da síntese de proteínas, bloqueando a proliferação e diferenciação após a ativação celular, inibindo a proliferação celular e a produção de anticorpos⁹.

7.2. Fármacos

- Sirolimo: drágeas de 1 mg e 2 mg.

7.3. Esquemas de Administração

A dose inicial de sirolimo deve ser de 2 mg/dia. As concentrações de sirolimo no sangue total devem ser medidas em intervalos de 10 a 20 dias, com ajuste de dose para manutenção das concentrações séricas entre 5 -15 ng/mL. Na maioria dos pacientes, os ajustes de dose podem ser baseados na simples proporção: nova dose de sirolimo = dose atual x (concentração alvo/concentração atual). Frequentes ajustes de dose de sirolimo com base em seus níveis séricas no estado de não equilíbrio podem levar à superdose ou subdose, já que esse medicamento possui meia-vida longa¹⁰.

Uma vez que a dose de manutenção de sirolimo tenha sido ajustada, os pacientes devem continuar na nova dose de manutenção por, pelo menos, 7 a 14 dias antes de um novo ajuste de dose com monitoramento da concentração. Quando a dose estável for alcançada, a monitorização terapêutica deve ser realizada, pelo menos, a cada três meses¹⁰.

7.4. Contraindicações

O uso do medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao sirolimo ou qualquer outro componente da formulação. Eventos adversos esperados envolvem estomatite, diarreia, dor abdominal, náusea, nasofaringite, acne, dor no peito, fadiga, edema periférico, infecção do trato respiratório superior, tosse, dispneia, dor de cabeça, tontura, mialgia e hipercolesterolemia (em uma frequência $\geq 20\%$).

Pacientes em uso de sirolimo apresentam maior suscetibilidade a infecções e possível desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer devido a imunossupressão. Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, angioedema, dermatite esfoliativa e vasculite por hipersensibilidade, foram associadas à administração de sirolimo.

7.5. Critérios de interrupção

O uso de sirolimo deve ser suspenso pelo médico especialista que acompanha o paciente, nos casos em os riscos superem os benefícios do uso ou que o seu uso não tenha mais indicação.

8. MONITORAMENTO

O monitoramento do uso do medicamento buscar identificar eventos adversos e potenciais interações medicamentosas. Os pacientes também devem ser monitorados quanto à hiperlipidemia e eventos relacionados com uso de imunossupressores.

9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

Pacientes com LAM devem ser atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Deve-se verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da assistência farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Sugere-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. REFERÊNCIAS

1. Moir LM. Lymphangiomyomatosis: Current understanding and potential treatments. *Pharmacol Ther.* 2016;158:114-124. doi:10.1016/j.pharmthera.2015.12.008
2. Randle SC. Tuberous sclerosis complex: A review. *Pediatr Ann.* 2017;46(4):e166-e171. doi:10.3928/19382359-20170320-01
3. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;12(1):21-35. doi:10.1038/nrm3025
4. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(10):1337-1348. doi:10.1164/rccm.201709-1965ST
5. McCormack FX, Gupta N. Sporadic lymphangiomyomatosis: Clinical presentation and diagnostic evaluation. *UpToDate.* Published online 2020.
6. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangiomyomatosis. *Clin Epidemiol.* 2015;7:249-257. doi:10.2147/CLEP.S50780
7. Harari S, Cassandro R, Torre O. The ATS/JRS Guidelines on Lymphangiomyomatosis: Filling in the Gaps. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(5):659-660. doi:10.1164/rccm.201702-0272LE
8. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2010;35(1):14-26. doi:10.1183/09031936.00076209
9. Oliveira NI, Harada KM, Spinelli GA, et al. Eficácia, tolerabilidade e segurança do uso do sirolimo após o transplante renal. *Brazilian J Nephrol.* 2009;31:258-268. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002009000400004&nrm=iso
10. Whyet. Rapamune (Bula). Published online 2020:1-35.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**SIROLIMO**

Eu, _____ (nome do(a) paciente),
declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos
adversos relacionados ao uso de **sirolimo**, indicada para o tratamento da **linfangioleiomiomatose**
(LAM).

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico
_____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) sobre os benefícios, efeitos adversos, e
contraindicações do medicamento que passo a receber.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-
me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei
também que continuarei a ser atendido(a), inclusive se desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações
relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional do SUS:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico:	CRM:	RS:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data:		

