



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 12 DE AGOSTO 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

HÉLIO ANGOTTI NETO

1. INTRODUÇÃO

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença sistêmica rara, que afeta principalmente mulheres jovens, ocorrendo esporadicamente ou como parte do complexo de esclerose tuberosa (TSC - *tuberous sclerosis complex*). Em ambos os casos, a LAM está associada à inativação mutacional dos genes supressores de tumor TSC1 e TSC2¹.

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 celular².

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 LAM¹.

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 respiratória¹.

A LAM apresenta-se como de dois tipos:

- a) LAM esporádica (S-LAM, não hereditária), causada por mutações somáticas do gene TSC2¹; e
- b) LAM associada ao complexo da esclerose tuberosa (TSC-LAM, hereditária) 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 fígado³.

Além das manifestações pulmonares, a LAM tem manifestações extrapulmonares, como adenomegalias retroperitoneais, angiomiolipomas renais, linfangiomiomas e derrames quilosos¹.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da linfangioleiomiomatose. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão descritas no **Apêndice 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 de LAM segue um passo-a-passo, iniciando-se com as intervenções menos invasivas. Modificações com base na avaliação clínica são frequentemente necessárias, e as decisões devem ser individualizadas⁴.

O diagnóstico tem como base a suspeita clínica e o resultado de tomografia de tórax (TC) com alterações características (ver o sub-item 3.3.)

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

- Presença do complexo de esclerose tuberosa (TSC);
- presença de angiomiolipomas renais à TC ou ressonância magnética de abdômen;
- presença de linfangioleiomiomas (ou linfangiomas) à TC ou ressonância magnética de abdômen e pelve;

- presença de efusões quilosas (quilotórax ou ascite quilosa);
- exame citopatológico positivo para células LAM em exame de efusões quilosas ou linfonodos; ou
- exame histopatológico de material obtido por biópsia pulmonar (transbrônquica ou cirúrgica) diagnóstico de LAM – se dado como necessário para o 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 mundo⁵.

3.1. Suspeita Diagnóstica

Uma vez que é uma população com maior prevalência de LAM, deve-se suspeitar desta doença em caso de mulheres jovens de meia-idade com dispneia progressiva, associada ou não a pneumotórax ou quilotórax⁶.

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 normal⁴.

3.2. Suspeita de complexo de esclerose tuberosa (TSC)

O TSC é sugerido pela presença de qualquer dos seguintes achados:

- Fibromas subungueais;
- angiofibromas faciais;
- máculas hipomelanóticas;
- lesões em confete;
- manchas de Shagreen;
- histórico familiar positiva de tumor do complexo de esclerose tuberosa; ou
- histórico de convulsões, 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 encaminhar o paciente para um centro especializado⁴.

3.3. Exames complementares

3.3.1. Tomografia computadorizada

Tomografias computadorizadas do tórax, abdômen e pelve devem ser realizadas para detectar cistos pulmonares e anormalidades abdômino-pélvicas, como linfangioleiomiomas e angiomiolipomas renais.

À TC de tórax, inclusive de alta resolução (TCAR), os achados característicos de LAM 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 aparece normal.

Outras características que podem ser observadas na TC 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.

O diagnóstico de angioliipoma geralmente pode ser feito radiograficamente com base na presença de gordura nos tumores. O uso rotineiro de contraste não é necessário nem recomendado para o diagnóstico de LMA. O contraste é útil para definir a carga aneurismática e outras características vasculares do tumor, como para avaliar o potencial de hemorragia

ou planejar uma embolização. Da mesma forma, os linfangioleiomiomas podem ser tipicamente diagnosticados com base na aparência radiográfica característica⁴.

3.3.2. Diagnóstico patológico

A decisão de obter confirmação por meios invasivos para exame cito- ou histopatológico deve ser individualizada^{4,7}.

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

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo:

Pacientes com mais de 18 anos e com diagnóstico de LAM que apresentem pelo menos um dos critérios a seguir:

- VEF1 inferior a 70% do predito;
- 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 medicamento preconizado.

6. CASOS ESPECIAIS

Pacientes que não atendam aos critérios de inclusão deverão ser avaliados por médico com experiência no tratamento da LAM e, preferencialmente, em centro especializado.

Poderão receber o tratamento medicamentoso, os pacientes que apresentarem VEF1 normal ou ligeiramente reduzido, especialmente aqueles sintomáticos e, com pelo menos, uma 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 (PaO₂<70 mmHg);
- Angiolipoma renal > 4 cm de diâmetro em pacientes sem 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 ou ao feto.

O sirolimo é excretado em quantidades muito pequenas no leite de ratas em fase de amamentação. Não se sabe se o sirolimo é excretado no leite humano. Deve-se escolher entre a descontinuação da amamentação ou da terapia com sirolimo.

7. TRATAMENTO

A LAM esporádica é geralmente uma doença progressiva caracterizada por deterioração da função pulmonar.

Em pacientes com TSC-LAM e doença progressiva, preconiza-se o acompanhamento regular da função pulmonar para detectar e intervir precocemente, quando houver mudança no quadro clínico. Em casos de paciente com TSC-LAM e sintomas mínimos, o risco de LAM grave parece ser menor do que naqueles com LAM esporádica⁶. 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 que tenham examinado o impacto da reabilitação pulmonar na LAM, evidências de benefício podem ser extrapoladas de outras doenças, incluindo a DPOC⁸. 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 de corticosteroide inalado na LAM não foi avaliada^{6,8}.

O cuidado do paciente com LAM inclui o controle de complicações, como pneumotórax, quilotórax e ascite quilosa e o tratamento medicamentoso nos casos que tenham indicação. O transplante pulmonar pode ser a única opção para pacientes com LAM avançado ou naqueles com doença refratária ao tratamento com inibidor de mTOR⁵.

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 para a profilaxia da rejeição de transplantes, para o tratamento de LAM⁴.

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 a 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.

É importante considerar a adequada indicação inicial do uso do tratamento medicamentoso para tomar decisões de tratamento porque o medicamento tem toxicidade e a exposição contínua é necessária para um benefício duradouro⁵.

Espera-se que com uso de sirolimo em pacientes com indicação haja uma progressão mais lenta da doença.⁵

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 a 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 séricos e 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 o monitoramento da concentração. Quando a dose estável for alcançada, a monitorização terapêutica deve ser realizada, pelo menos, a cada três meses¹⁰.

7.4. Contraindicações e precauções

O uso do medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao sirolimo ou qualquer outro componente da formulação.

Eventos adversos esperados (que ocorrem em uma frequência $\geq 20\%$) incluem 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.

Devido à imunossupressão, pacientes em uso de sirolimo apresentam maior suscetibilidade a infecções e possível desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer. Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas (anafilactoides), angioedema, dermatite esfoliativa e vasculite por hipersensibilidade foram associadas à administração de sirolimo¹⁰.

Toxicidades adicionais que são encontradas com inibidores de mTOR incluem formação de cisto ovariano, dismenorreia, proteinúria, testes de função hepática elevados, pneumonite induzida por drogas¹¹.

7.5. Critérios de interrupção

O uso de sirolimo deve ser suspenso pelo médico especialista que acompanha o paciente, nos casos em que os riscos superem os benefícios do uso ou que o seu uso não tenha mais indicação por refratariedade ao tratamento ou evidência de toxicidade com o uso contínuo.

8. MONITORAMENTO

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

Com o uso de sirolimo é esperada melhora na função pulmonar (medida pelo FEV1 e FVC), no desempenho funcional e a qualidade de vida em pacientes com LAM. Além disso, espera-se também a redução do volume de angiomiolipomas, linfangioleiomiomas e acúmulos quilosos¹¹.

9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

Devem ser observados os critérios de inclusão e de 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.

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

Deve-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado 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. 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
3. Randle SC. Tuberous sclerosis complex: A review. *Pediatr Ann.* 2017;46(4):e166-e171. doi:10.3928/19382359-20170320-01
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.
11. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(6):748-761. doi:10.1164/rccm.201607-1384ST

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**, indicado para o tratamento da **linfangioleiomiomatose (LAM)**.

A LAM é uma doença que se apresenta com maior frequência em mulheres em idade fértil e não há estudos do uso do Sirolimo em mulheres grávidas. Estudos em animais, a toxicidade embrio/fetal manifestou-se como mortalidade e redução do peso do feto. O sirolimo é excretado em quantidades muito pequenas no leite de ratas em fase de amamentação. Não se sabe se o sirolimo é excretado no leite humano.

O uso do sirolimo pode causar 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 e eventos em saúde descritos com o uso de imunossupressores.

O seu uso tem sido relacionado também com a formação de cisto ovariano, dismenorreia, proteinúria, testes de função hepática elevados, pneumonite induzida por drogas.

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:		

NOTA: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A proposta inicial do documento era elaborar um protocolo de uso do sirolimo em LAM e foi apresentada aos membros do Plenário da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) à sua 93ª Reunião Ordinária, em 9 de dezembro de 2020, os quais recomendaram favoravelmente ao texto. Durante essa 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 esta doença. Ressalta-se que, por ter sido inicialmente elaborado como um protocolo de uso, as recomendações baseiam-se nos resultados advindos da busca da literatura feita na plataforma PubMed, incluídos guias de prática clínica sobre o diagnóstico e tratamento da LAM, informações da própria empresa fabricante do sirolimo e das referências identificadas no Relatório de Recomendação nº 539 – Julho de 2020 - Ampliação de uso do sirolimo para tratamento de indivíduos adultos com linfangioleiomiomatose, da Conitec.

A versão final deste Protocolo foi revisada e aprovada por um médico especialista.