

MINISTÉRIO DA SAÚDE

LINFANGIOLEIOMIOMATOSE
(LAM)PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 13, DE 12 DE AGOSTO DE 2021 DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar desta doença em caso de mulheres jovens de meia-idade com dispneia progressiva, associada ou não a pneumotórax ou quilotórax. 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 normal.

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 individualizadas.

O diagnóstico tem como base a **suspeita clínica e o resultado de tomografia de tórax (TC)**, com alterações características. **E uma ou mais dos seguintes critérios:**

Presença de complexo de esclerose tuberosa.

OU

Presença de angioliopomas renais (em TC ou ressonância magnética de abdômen).

OU

Presença de linfangioleiomomas (ou linfangiomas) (em TC ou ressonância magnética de abdômen/pelve).

OU

Presença de efusões quilosas (quilotórax ou ascite quilosa).

OU

Citologia positiva para células LAM em exame citológico de efusões quilosas ou linfonodos.

OU

Confirmação histopatológica de LAM por biópsia pulmonar (transbrônquica ou cirúrgica) – se necessária ou desejável para diagnóstico definitivo.

EXAMES COMPLEMENTARES

- Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR).
- Diagnóstico citológico/histológico.

 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 ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$).
- 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 sirolímo. 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 sirolímo é excretado em quantidades muito pequenas no leite de ratais em fase de amamentação. Não se sabe se o sirolímo é excretado no leite humano. Deve-se escolher entre a descontinuação da amamentação ou da terapia com sirolímo.

 INTRODUÇÃO

A **LAM (linfangioleiomomatose)** é uma doença sistêmica rara, que afeta principalmente mulheres jovens, ocorrendo esporadicamente ou como parte do complexo de esclerose tuberosa. 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 parenquimático 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.

Tipos de LAM

- LAM esporádica (S-LAM, não hereditária) causada por mutações somáticas do gene TSC2.
- LAM associada ao complexo de esclerose tuberosa (TSC-LAM, hereditária) que é um distúrbio autossômico dominante causado por mutações no TSC1 ou TSC2 e caracterizado por retardamento mental, autismo, convulsões e lesões hamartomatosas no cérebro, coração, pele, rim, olhos, pulmões e fígado.

 CID 10

J84.8 Outras doenças pulmonares intersticiais especificadas

 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).
- Presença de acúmulos quilosos sintomáticos antes de considerar tratamentos invasivos como drenagens percutâneas intermitentes e inserção de dispositivos de drenagem permanentes.

 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.

TRATAMENTO

NÃO MEDICAMENTOSO

Acompanhamento regular da função pulmonar para detectar e intervir precocemente, quando ocorrer mudança no quadro clínico.

Manter um peso normal e a não fumar.

Controle de complicações.

Transplante pulmonar.

MEDICAMENTOSO

Fármaco: Sirolimo: drágeas de 1 mg e 2 mg.

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 longa.

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 meses.

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

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.

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 do sirolimo é esperada melhora na função pulmonar (medida pelo FEV1 e FVC), no desempenho funcional e a qualidade de vida. Além disso, espera-se também a redução do volume de angiomiolipomas, linfangioleiomiomas e acúmulos quilosos.

Volume Expiratório Forçado (VEF1 ou FEV1): indica a quantidade de ar que se expira rapidamente, em 1 segundo.

Capacidade Vital Forçada (VCF ou FVC): quantidade de ar total que se inspira, no menor tempo possível.

REGULAÇÃO E CONTROLE

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 o monitoramento 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.

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 13, de 12 de agosto de 2021 e pode ser acessada em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210820_portaria_conjunta_n13_pcdt_lam.pdf