

Relatório de **recomendação**

Dezembro

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Uso de Sirolimo em 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 Uso de Sirolimo em linfangioleiomiomatose

2020 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 - SCTIIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações 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

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

A proposta de protocolo de uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose (LAM) é uma demanda proveniente da PORTARIA SCTIE/MS Nº 24, DE 4 DE AGOSTO DE 2020 sobre ampliação do uso do Sirolimo para o tratamento de indivíduos adultos com linfangioleiomiomatose (LAM), no âmbito do sistema único de saúde -SUS. Esta versão do protocolo visa estabelecer os critérios para o uso do sirolimo em pacientes com LAM.

A proposta de protocolo de uso do Sirolimo em LAM foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 93ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo,

como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.



ANEXO

PROTOCOLO DE USO SIROLIMO

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)).

Tipos de linfangioleiomiomatose (LAM)	
LAM esporádica (S-LAM, não hereditária)	LAM associada ao complexo de esclerose tuberosa (TSC-LAM, hereditária)
A forma não herdada de LAM, denominada LAM esporádica, é causada por mutações somáticas do gene TSC2(1).	A LAM ocorre com maior frequência em pacientes com complexo esclerose tuberosa* (2).

*O complexo 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 fígado(2).

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 celular(3). 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

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 individualizadas(4).

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE LAM

Pacientes com suspeita clínica de LAM e uma tomografia de tórax de alta resolução característica de LAM ([ver seção de Exames complementares](#))

E uma ou mais dos seguintes critérios:

Presença de complexo de esclerose tuberosa

OU

Presença de angiomiolipomas renais (em TC ou ressonância magnética de abdome)

OU

Presença de linfangioleiomiomas (ou linfangiomas) (em TC ou ressonância magnética de abdome/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.

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 em aqueles pacientes com 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).

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios para o uso do Sirolimo na LAM.

Suspeita Clínica

Deve-se suspeitar LAM clinicamente em mulheres jovens de meia-idade com dispneia progressiva e / ou pneumotorax / quilotorax (6).

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

Suspeita complexo de esclerose tuberosa

As características sugestivas de complexo de esclerose tuberosa incluem a presença de qualquer um dos seguintes elementos:

- Fibromas subungueais
- Angiofibromas faciais
- Maculas hipomelanóticas
- Lesões de confete
- Manchas de Shagreen
- História familiar positiva de TSC
- História de convulsões ou comprometimento cognitivo ou presença de displasias corticais, nódulos subependimários, e / ou astrocitomas subependimários de células gigantes na imagem cerebral.

Deve-se considerar o encaminhamento para um centro especializado se houver incerteza quanto ao diagnóstico de TSC (4).

Exames complementares

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. O parênquima pulmonar entre os cistos geralmente parece normal. Outras características que podem ser observadas em alguns pacientes com 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 (em pacientes com TSC- LAM).

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).

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. TRATAMENTO

A LAM era considerada uma doença fatal em mulheres em idade fértil para as quais 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 provocou o desenvolvimento de estudos clínicos para a avaliação dos medicamentos da classe dos inibidores de mTOR, como o Sirolimo, também para esta indicação terapêutica, visto que esta classe já é indicada e amplamente usada na prática clínica na profilaxia da rejeição de transplantes (4).

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.

Tratamento Medicamentoso

SIROLIMO

O sirolimo é um imunossupressor que, diferentemente de outros imunossupressores, inibe a proliferação celular e a produção de anticorpos. O sirolimo após penetrar na célula, se liga a outra proteína (FKBP12 – FK binding protein), formando um complexo fármaco-proteína que inibe uma proteína citoplasmática (mTOR – mammalian target of rapamycin) envolvida na via de sinalização intracelular que coordena 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 anticorpos (10).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA USO DE SIROLIMO EM LAM
<p>Pacientes adultos acima de 18 anos com diagnóstico de LAM com:</p> <ul style="list-style-type: none">- VEF1 inferior a 70% do predito- Declínio funcional avaliado com pelo menos 3 medidas de VEF1 ao longo do mínimo 6 meses (8).

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

-Outras indicações em que o uso do sirolimo pode ser considerado, diante da avaliação individualizada do caso incluem pacientes com VEF1 normal ou ligeiramente reduzido, especialmente sintomáticos, que apresentem uma ou mais das seguintes alterações: com outras evidências de disfunção pulmonar como (9):

- ✓ Outra 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 ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg);
- ✓ AML renal > 4 cm de diâmetro em pacientes que não tenham indicação de embolização ou ressecção cirúrgica como tratamento preferencial.

* Por médico com experiência no tratamento da LAM, preferencialmente em centros de referência

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação para o uso do Sirolimo.

Pacientes menores de 18 anos

Apresentação:

-1mg em embalagens contendo 60 drágeas

-2mg em embalagens contendo 30 drágeas

Posologia e Forma de Administração:

Dose inicial de sirolimo: 2 mg/dia.

As concentrações de sirolimo no sangue total devem ser medidas em 10-20 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 concentrações de sirolimo no não estado de equilíbrio pode levar a superdose ou subdose porque o sirolimo tem meia-vida longa.

Uma vez que a dose de manutenção de sirolimo é 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. Uma vez que uma dose estável é alcançada, a monitorização terapêutica deve ser realizada pelo menos a cada três meses.

Contraindicações:

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

Advertências e precauções:

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. Outras advertências são relacionadas a outras indicações do medicamento.

Eventos adversos:

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 $\geq 20\%$).

REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes 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. Doentes com LAM devem ser atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Deve-se informar ao 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.

REFERÊNCIAS

1. Moir LM. Lymphangioleiomyomatosis: Current understanding and potential treatments. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2016 Feb;158:114–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.12.008>
2. Randle SC. Tuberous sclerosis complex: A review [Internet]. Vol. 46, *Pediatric Annals*. Slack Incorporated; 2017 [cited 2020 Oct 31]. p. e166–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28414398/>
3. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2011 Jan 15;12(1):21–35. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrm3025>
4. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, et al. Lymphangioleiomyomatosis 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* [Internet]. 2017 Nov 15;196(10):1337–48. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201709-1965ST>
5. McCormack FX, Gupta N. Sporadic lymphangioleiomyomatosis: Clinical presentation and diagnostic evaluation. *UpToDate*. 2020;
6. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. *Clin Epidemiol*. 2015;7:249–57.
7. Harari S, Cassandro R, Torre O. The ATS/JRS Guidelines on Lymphangioleiomyomatosis: Filling in the Gaps. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Sep;196(5):659–60. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201702-0272LE>
8. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2010 Jan 1;35(1):14–26. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00076209>
9. McCormack FX, Gupta N. Sporadic lymphangioleiomyomatosis: Treatment and prognosis. *Uptodate* [Internet]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/sporadic-lymphangioleiomyomatosis-treatment-and-prognosis?search=Lymphangioleiomyomatosis sirolimo&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/sporadic-lymphangioleiomyomatosis-treatment-and-prognosis?search=Lymphangioleiomyomatosis%20sirolimo&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
10. Oliveira NI, Harada KM, Spinelli GA, Park SI, Sampaio ELM, Felipe CR, et al. Eficácia, tolerabilidade e segurança do uso do sirolimo após o transplante renal. *Brazilian J Nephrol* [Internet]. 2009;31:258–68. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002009000400004&nrm=iso



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:		

