Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

O uso do Sirolimo no tratamento de malformação linfática: um relato de caso

Sirolimus in the treatment of lymphatic malformation: a case report

El uso de Sirolimus en el tratamiento de la malformación linfática: reporte de un caso

Gabriela de Lira Pessoa Mota[1], Renata da Silveira Rodrigues Paiva[1], Joanne Elizabeth Ferraz[1], Maria Carolina Alves Monteiro de Melo[1], Maria Eduarda de Oliveira Araújo[2], Isabelle Albuquerque Reis[2].

RESUMO

Objetivo: Relatar o caso de um paciente pediátrico que fez uso do sirolimo, um inibidor mTOR, para o tratamento de malformação vascular de fluxo lento, avaliando a segurança e eficácia da medicação. **Detalhamento do caso:** Criança, 3 anos de idade, acompanhado no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley, com diagnóstico de linfangioma, refratário aos tratamentos com propranolol via oral e infiltração de bleomicina. Após início do tratamento com sirolimo oral e realização de cirurgia, com exérese parcial da lesão, houve redução da lesão em cerca de 64% em relação ao tamanho inicial, com melhora significativa da qualidade de vida. O paciente mantém acompanhamento no ambulatório, com programação de uso do sirolimo por 1 ano e 9 meses. **Considerações finais:** As opções terapêuticas para as malformações vasculares são limitadas. O sirolimo tem se mostrado um tratamento promissor, principalmente para as formas clínicas mais graves. A pequena amostra e a ausência de padronização da dose foram as principais limitações do estudo.

Palavras-chave: Sirolimo, Linfangioma, Uso off-label.

ABSTRACT

Objective: To report the case of a pediatric patient who used sirolimus, an mTOR inhibitor, for the treatment of slow-flow vascular malformation, evaluating the safety and efficacy of the medication. **Case details:** Child, 3 years old, followed at the Dermatology outpatient clinic of the Lauro Wanderley University Hospital, diagnosed with lymphangioma, refractory to treatments with oral propranolol and bleomycin infiltration. After starting treatment with oral sirolimus and performing surgery to partially remove the lesion, the lesion was reduced by approximately 64% compared to its initial size, with a significant improvement in quality of life. The patient is being monitored at the outpatient clinic, with a schedule for sirolimus use for 1 year and 9 months. **Final considerations:** Therapeutic options for vascular malformations are limited. Sirolimus has shown to be a promising treatment, especially for the most severe clinical forms. The small sample size and the lack of dose standardization were the main limitations of the study.

Keywords: Sirolimus, Lymphangioma, Off-label use.

[1] Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW/UFPB/ Ebserh), João Pessoa - PB.
[2] Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa - PB.

SUBMETIDO EM: 6/2025 | **ACEITO EM: 7/2025** | **PUBLICADO EM: 9/2025**

RESUMEN

Objetivo: Reportar el caso de un paciente pediátrico que utilizó sirolimus, un inhibidor de mTOR, para el tratamiento de malformación vascular de flujo lento, evaluando la seguridad y eficacia del medicamento. **Detalles del caso:** Niño de 3 años de edad, seguido en el ambulatorio de Dermatología del Hospital Universitario Lauro Wanderley, diagnosticado con linfangioma refractario a tratamientos con infiltración de propranolol oral y bleomicina. Tras iniciar tratamiento con sirolimus oral y realizar cirugía, con exéresis parcial de la lesión, se produjo una reducción de la lesión de aproximadamente el 64% con relación al tamaño inicial, con una mejoría significativa de la calidad de vida. El paciente se encuentra en seguimiento ambulatorio, con esquema de uso de sirolimus por 1 año y 9 meses. **Consideraciones finales:** Las opciones terapéuticas para las malformaciones vasculares son limitadas. Sirolimus ha demostrado ser un tratamiento prometedor, especialmente para las formas clínicas más graves. El pequeño tamaño de la muestra y la falta de estandarización de las dosis fueron las principales limitaciones del estudio.

Palabras claves: Sirolimus, Linfangioma, Uso no indicado en lo indicado.

INTRODUÇÃO

As anomalias vasculares (AVs) resultam do desenvolvimento anormal da vasculatura sanguínea e/ou linfática. A classificação atualizada da Sociedade Internacional para o Estudo de Anomalias Vasculares (ISSVA) divide as anomalias vasculares em duas grandes categorias: tumores vasculares e malformações vasculares (MVs). As MVs geralmente estão presentes no nascimento, em cerca de 50-60% dos casos, elas são distinguidas por seu fluxo hemodinâmico como sendo de alto fluxo e de fluxo lento. As MVs de fluxo lento envolvem vasos capilares anormais (por exemplo, manchas vinho-do-porto), vasos venosos, vasos linfáticos (incluindo malformações linfáticas macrocísticas, microcísticas ou mistas) ou uma combinação destes. Elas são sempre causadas por vasculogênese defeituosa (MARUANI A, et al., 2018).

Malformações linfáticas (MLs) são anomalias vasculares de baixo fluxo do sistema linfático que afetam mais frequentemente a cabeça e o pescoço. Podem ser responsáveis por dor e comprometimento funcional, podem ser volumosas, associadas a crescimento excessivo de tecido subjacente ou complicadas por infiltração ou sangramento cutâneo contínuo (SAIBENE AM, et al., 2023).

A patogênese exata ainda é desconhecida, mas estudos mostram que a ativação excessiva da cascata fosfoinositol-3-quinase (PI3K) /proteína quinase B (AKT)/alvo mamífero da rapamicina (mTOR) é frequentemente observada em malformações vasculares de fluxo lento, causando crescimento e proliferação celular (SERONT E, et al., 2023). A disfunção ocorre frequentemente devido a mutações somáticas em genes como PIK3CA e TEK. Descobertas recentes identificaram que mutações genéticas somáticas em PIK3CA estão presentes em 75% das malformações linfáticas, levando a um comprometimento do desenvolvimento dos canais linfáticos devido ao funcionamento inadequado das células endoteliais e consequentemente ativação da via PI3K/AKT/mTOR. Essas malformações são resultantes de uma disfunção no processo de formação e drenagem linfática, levando à presença de cavidades linfáticas dilatadas ou ectópicas que podem se acumular, formando cistos ou massas elevadas. (SAIBENE AM, et a.l, 2023). Além disso, níveis elevados de fatores de crescimento, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), têm sido detectados em lesões linfáticas, sugerindo que a angiogênese exacerbada contribui para sua progressão (QUEISSER A, et al., 2021).

Histologicamente, as malformações linfáticas consistem em cistos revestidos por uma única camada de endotélio e contêm uma coleção amorfa de linfa. Dependendo da localização e dos tecidos circundantes, os cistos podem variar em tamanho e, portanto, as malformações linfáticas podem ser caracterizadas como macrocísticas (diâmetro do cisto > 1 cm), microcísticas (diâmetro do cisto < 1 cm) ou mistas (WIEGAND S, et al., 2018).

Os inibidores de mTOR, especialmente o sirolimo, também conhecido como Rapamicina, geralmente indicado como agente imunossupressor em transplantes, têm sido cada vez mais usados para tratar anomalias vasculares complicadas. Ele inibe diretamente o mTOR, que é regulado pela fosfoinositídeo-3-quinase e atua como um interruptor mestre em vários processos celulares, como crescimento e proliferação

celular, angiogênese e linfangiogênese, diminuindo também o VEGF. Ao bloquear a atividade do mTOR, o sirolimo reduz a proliferação de células endoteliais e o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos e linfáticos (MARUANI A, et al., 2021).

Malformações venosas e malformações linfáticas são tratadas principalmente com escleroterapia com bleomicina e/ou ressecção cirúrgica. Para pacientes com anomalias vasculares complexas que não respondem às terapias convencionais, os inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) têm sido explorados como uma opção terapêutica nos últimos anos (TRIANA P, et al., 2017).

Desde o primeiro relato do uso bem-sucedido do sirolimo como agente antiangiogênico em 2011, seu papel no manejo das MLs tem sido amplamente investigado. Estudos recentes indicam que o sirolimo pode reduzir significativamente o volume das lesões, aliviar sintomas como dor e prevenir complicações, como infecções recorrentes (WIEGAND S, et at., 2018). No entanto, a eficácia e segurança a longo prazo ainda são objeto de estudo, e a taxa de resposta pode variar entre os pacientes (MAKINEN T, et al., 2021).

Esse trabalho teve como objetivo relatar a experiência com o uso do sirolimo, uma medicação ainda off-label, para tratamento de malformações vasculares. Essas informações poderão estimular outros profissionais a aumentarem as opções terapêuticas de uma doença ainda sem tratamento definitivo eficaz.

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 3 anos de idade, acompanhado no Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (HULW-UFPB/Ebserh), apresentava tumoração fibro-elástica em face desde o nascimento, com crescimento, dor, presença de ulcerações em mucosa jugal ipsilateral e sangramento (**Figura 1 e 2**). Na angiografia cerebral, realizada com 1 ano e 3 meses, foi dado o diagnóstico de malformação linfática e hemangioma. Dessa forma, iniciou-se o propranolol na dose de 4mg/kg/dia, porém não obteve redução da lesão. Diante da falta de resposta inicialmente, optou-se por realizar sessões de escleroterapia com 12 mg de bleomicina. No total foram realizadas 3 sessões de escleroterapia, com redução muito discreta da lesão.

Figura 1 - Paciente com dias de vida, mostrando lesão tumoral volumosa à direita.



Figura 2 - Mucosa jugal com sinais de inflamação.

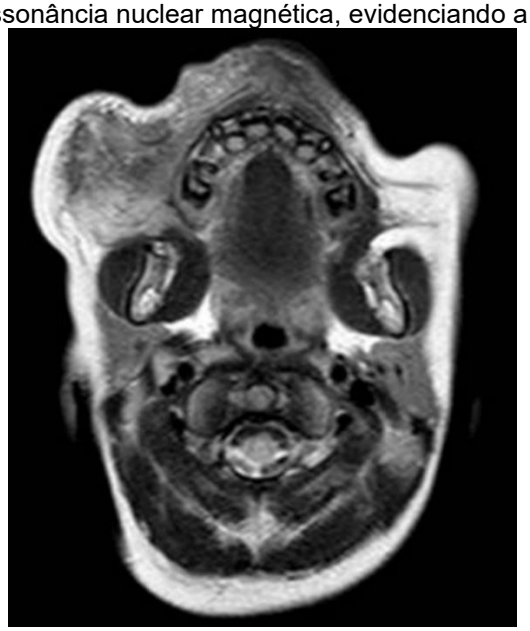


Fonte: Mota G, et al., 2025.

Aos 2 anos, realizou uma ressonância nuclear magnética que sugeriu tratar-se de uma malformação vascular veno-linfática de baixo fluxo, medindo 6,2 x 4,6 x 3,7 cm (**Figura 3**). Então, foi iniciado o sirolimo líquido via oral na dose de 0,08mg/kg/dia, duas vezes ao dia, correspondendo a 0,5 ml de 12/12h em setembro de 2023 (**Figura 4**). Antes de iniciar o sirolimo, realizou-se o Pediatric Quality of Life Inventory 4.0, questionário de qualidade de vida, com a mãe do paciente, com o resultado de 38,23 pontos.

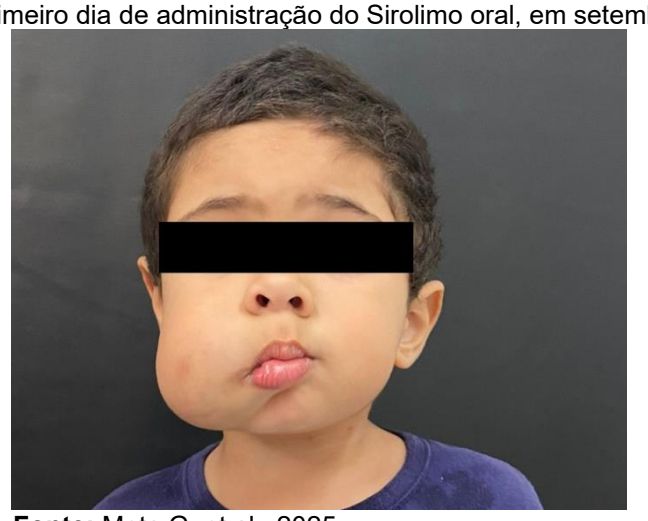
Com 1 mês da medicação, a dosagem do nível sérico do sirolimo estava em 8 ng/ml, correspondendo ao nível terapêutico, segundo os valores de referência do laboratório, e neste momento já foi possível sentir o amolecimento da lesão e redução dos episódios de inflamação da mucosa, relatados pela mãe.

Figura 3 - Primeira ressonância nuclear magnética, evidenciando a má formação à direita



Fonte: Mota G, et al., 2025.

Figura 4 - Primeiro dia de administração do Sirolimo oral, em setembro de 2023.

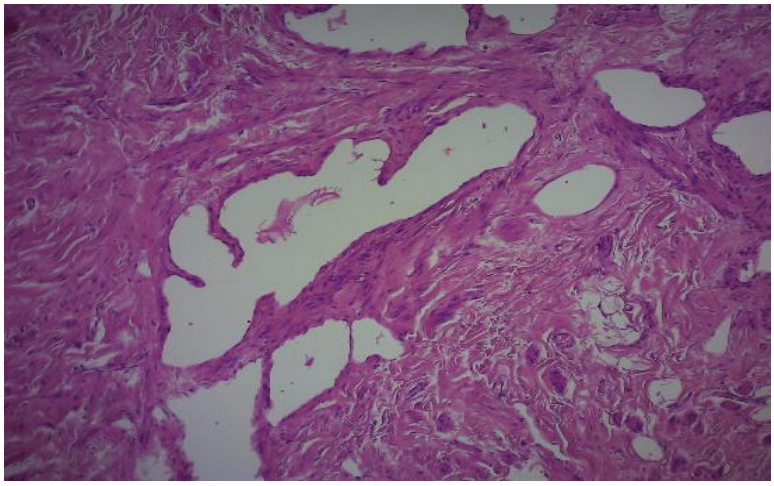


Fonte: Mota G, et al., 2025.

Em janeiro de 2024, 4 meses após o início do sirolimo, observou-se uma redução da malformação de cerca de 21% em relação ao exame inicial, medindo agora 5,9 x 4,0 x 3,5 cm. Em abril de 2024, o paciente foi submetido a cirurgia para exérese parcial da lesão, sendo suspenso o sirolimo 3 dias antes do procedimento e reintroduzido 1 dia após. O resultado do exame anatomopatológico (**Figura 5**) foi compatível com malformação linfática macrocística (linfangioma). A equipe médica optou por manter o uso do sirolimo após a cirurgia. Após 2 meses do procedimento e 7 meses de uso do sirolimo, uma nova ressonância

magnética foi realizada e evidenciou que a lesão possuía 4,0 x 3,2 x 2,7 cm, cerca de 67% menor em relação ao exame inicial. Realizamos novamente o *Pediatric Quality of Life Inventory* 4.0, agora correspondendo a 79,41, uma melhora expressiva da qualidade de vida.

Figura 5 - Histopatológico mostrando espaços vasculares irregulares e dilatados, de conteúdo seroso, exibindo válvulas delicadas. A lesão acomete subcutâneo e musculatura esquelética.



Fonte: Mota G, et al., 2025.

O paciente realizou exames laboratoriais como hemograma, glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicerídeos, ureia e creatinina, com todos os valores dentro da normalidade. A mãe referiu melhora completa dos episódios de inflamação da mucosa jugal, melhora da motricidade oral e também redução da dor, após o início do sirolimo. Durante o uso da medicação, não houve eventos adversos considerados graves. Enquanto estava em uso do sirolimo, o paciente apresentou sintomas gripais, eventuais, sem febre, sendo suspensa a medicação e retomada após a melhora dos sintomas.

Em dezembro de 2024, 1 ano e 3 meses após o início do sirolimo (**Figura 6**), foi realizada nova dosagem sérica, com o resultado de 7ng/ml, dentro do alvo terapêutico. Na ocasião, o paciente estava em uso de 0,8ml de 12/12 horas, ajustado para o peso. O paciente ainda está em uso da medicação, com programação de mantê-la por 1 ano e 9 meses, com ajuste de dose ao longo do acompanhamento, de acordo com o peso da criança e posterior desmame da medicação.

Figura 6 - Paciente em uso do sirolimo durante 1 ano e 3 meses. Observa-se redução da lesão.



Fonte: Mota G, et al., 2025.

Este é um estudo de caso apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) (Parecer 7.546.799 e CAAE 87273225.9.0000.8069), tendo a concordância da mãe do paciente com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Autorização do Uso de Imagem.

DISCUSSÃO

O presente relato descreve um caso de um paciente pediátrico que nasceu com uma malformação linfática, refratária aos tratamentos comuns, apresentando boa resposta com um inibidor mTOR, o sirolimo. O termo "anomalias vasculares" é usado para descrever um amplo espectro de distúrbios dos vasos sanguíneos que podem ser divididos em tumores vasculares e malformações vasculares. A principal diferença está na fisiopatologia. Os tumores vasculares crescem por hiperplasia celular e dão origem a distúrbios na estrutura dos vasos. Eles aparecem nas primeiras semanas a meses após o nascimento, crescem rapidamente no início e depois apresentam involução espontânea. Por outro lado, as malformações vasculares surgem de defeitos no desenvolvimento morfológico do sistema vascular e consistem em vasos displásicos revestidos por um endotélio normal, geralmente estão presentes ao nascimento e vão crescendo de acordo com o desenvolvimento da criança (GEEURICKX M, et al.,2021).

Malformações vasculares, particularmente malformações linfáticas, malformações venosas ou lesões combinadas, também podem estar associadas a morbidade significativa causada por desfiguração, como hipertrofia de tecidos moles, anormalidades ósseas e comprometimento de órgãos. As opções de tratamento incluem ressecção, embolização, terapia a laser e escleroterapia. Anomalias vasculares complicadas, como tumores vasculares proliferativos ou malformações vasculares refratárias, têm sido tratadas com diferentes terapias médicas, no entanto, essas terapias têm apresentado respostas limitadas e com consideráveis efeitos adversos (LACKNER H, et al., 2015).

Mesmo se tratando de uma medicação off-label, o sirolimo tem sido usado para tratamento de anomalias vasculares, visto que não existe um protocolo terapêutico bem estabelecido. Cirurgias e escleroterapia são geralmente eficazes para o subtipo macrocístico (>2cm), por isso optou-se por essas opções terapêuticas no paciente inicialmente. Por outro lado, a cirurgia para o subtipo microcístico (<2cm) continua desafiadora devido à sua natureza infiltrativa (SAIBENE AM, et al., 2023).

A maioria dos casos de resposta positiva refere-se a anomalias vasculares com componentes linfáticos ou de fluxo baixo, como linfangiomas, malformações linfáticas e algumas malformações venosas (SANDBANK S, et al., 2019). Dessa forma, o sirolimo parece ser ineficaz em tecidos sem rápida proliferação celular, como as malformações arteriovenosas e também foi constatado no estudo multicêntrico chinês, que a monoterapia com sirolimo não teve boa resposta em pacientes com anomalias linfáticas complicadas (JI YI, et al., 2021).

O sirolimo inibe diretamente o mTOR, uma serina-treonina quinase regulada pela fosfoinositídeo-3-quinase (PIK3), que atua como um interruptor mestre em vários processos celulares, como crescimento e proliferação celular, metabolismo celular, autofagia e angio/linfangiogênese (MARUANI A, et al., 2021). A maioria das MVs são esporádicas. Mutações em dois genes relacionados, TEK e PIK3CA, foram identificadas em aproximadamente 75% das MVs esporádicas. Essa mutação resulta na ativação crônica da PI3K que promove a proliferação endotelial por meio da via AKT e mTOR (COOKE-BARBER J, et al., 2020).

Uma revisão sistemática da literatura, englobando 73 estudos e 317 pacientes, reportou que, para anomalias vasculares, a dose mais comum do sirolimo oral foi de 0,8 mg/m² de 12/12h. Ademais, o nível terapêutico do sirolimo sérico foi de 10-15 ng/ml para os tumores vasculares (38,4%) e de 5-15 ng/ml para as malformações vasculares (43,8%) (FREIXO C, et al., 2020). No presente relato de caso, optou-se por uma dose mais baixa (0,8 mg/kg/dia), uma vez que se trata de uma medicação off-label, porém essa dose foi usada em alguns relatos de casos encontrados na revisão sistemática de Wiegand S, et al. (2022). Nesse sentido, os níveis séricos de sirolimo do paciente permaneceram baixos, quando se compara com a maioria dos relatos, porém semelhante ao relato de caso de Reinglas J, et al. (2011), em que a concentração sérica ficou entre 5 e 10 ng/L, com bons resultados terapêuticos, também semelhante a revisão francesa do centro de doenças raras, onde a concentração do sirolimo foi igual a do transplante renal, estimado entre 4 e 12 ng/ml (LÉAURÉ-LABRÈZE C, 2022).

No relato de caso descrito, o tempo médio de resposta clínica foi de 1 mês, com o amolecimento da lesão, semelhante ao encontrado no ensaio multicêntrico europeu de fase III (VASE), com 74% dos pacientes apresentando melhora da dor no primeiro mês. No estudo VASE, o sirolimo foi administrado por 2 anos e, em seguida, interrompido, semelhante ao tempo de tratamento do paciente do caso, com programação de 1 ano e 9 meses de tratamento. Entre os 61 pacientes que completaram o tratamento com sirolimo por 2 anos, apenas 36% precisaram retomar o tratamento, todos apresentando benefícios clínicos subsequentes; isso sugere que o sirolimo pode não precisar ser administrado indefinidamente (SERONT E, et al., 2024).

Não há consenso sobre quando interromper o tratamento com sirolimo após procedimentos cirúrgicos ou invasivos, nem recomendações sobre a possibilidade de suspensão gradual do medicamento. Optou-se por continuar o sirolimo após a cirurgia, considerando a boa resposta do paciente inicialmente e a persistência da lesão mesmo após o procedimento, visto que a exérese da lesão foi parcial. A decisão de continuar ou pausar o sirolimo após a cirurgia deve ser individualizada, uma vez que faltam estudos que estabeleçam protocolos específicos para esse manejo (SANDBANK S, et al., 2019). Segundo a revisão sistemática de Wiegand S, et al. (2022), o sirolimo tem sido empregado após procedimentos cirúrgicos para reduzir o volume das lesões, prevenir recidivas e melhorar os sintomas. Alguns estudos demonstraram que a combinação de cirurgia com sirolimo pode potencializar os efeitos terapêuticos, especialmente em casos de malformações complexas ou extensas (WIEGAND S, et al., 2022).

Também foi avaliada a qualidade de vida relacionada à saúde, usando o Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (3–18 anos) - PedsQL. Antes do tratamento o paciente apresentava o total de 38,23 correspondendo a uma qualidade de vida comprometida. Após as medidas terapêuticas instituídas, o Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 passou para 79,41 correspondendo a qualidade de vida boa, ou seja, uma melhora significativa na qualidade de vida, similar ao estudo multicêntrico de Hammer J, et al. (2018), em que todos os 16 participantes apresentaram aumento da qualidade de vida em 1 ano com sirolimo.

Os principais e mais comuns efeitos adversos do tratamento com sirolimo são anemia, trombocitopenia, leucopenia, aumentos nos níveis de triglicerídeos e colesterol e mucosite, mas todos esses efeitos são resolvidos após a suspensão da droga (MAKINEN T, et al., 2021; FREIXO C, et al., 2020). Devido ao potencial imunossupressor intrínseco do sirolimo, há um alto risco de infecções (FREIXO C, et al., 2020; ADAMS DM, et al., 2016), no entanto, não foi observada nenhuma infecção grave no paciente do caso.

As limitações do estudo atual incluem a amostra pequena, a indisponibilidade de análise genética e ausência de padronização da dose do tratamento. Mais pesquisas são necessárias com estudos controlados randomizados para estabelecer os benefícios do uso do sirolimo nesses processos patológicos complexos.

A raridade e as características clínicas altamente variáveis das anomalias vasculares representam um grande desafio terapêutico. Apesar de se tratar de uma medicação off-label para manejo das malformações vasculares, as evidências atuais sugerem que o sirolimo é uma opção eficaz e segura para o tratamento dessas malformações complexas, especialmente quando outras abordagens convencionais não são suficientes. Há necessidade de mais ensaios clínicos em crianças com malformações vasculares que estabeleçam o momento ideal para o início e a duração do tratamento com o sirolimo, além das doses ideais protocoladas.

REFERÊNCIAS

1. ADAMS DM, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153257.
2. CANAUD G, et al.. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations. Orphanet J Rare Dis. 2021 Jul 8;16(1):306.
3. CLAPP A, et al. Pathophysiology of Slow-Flow Vascular Malformations: Current Understanding and Unanswered Questions. Journal of Vascular Anomalies, 2023. 10;4(3):e069.
4. COOKE-BARBER, J. et al. Venous malformations. Seminars in Pediatric Surgery, v. 29, n. 5, p. 150976, out. 2020.

5. FREIXO C, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg*. 2020;71(1):318-327.
6. GEEURICKX, et al. A narrative review of the role of sirolimus in the treatment of congenital vascular malformations. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders, v. 9, n. 5, p. 1321-1333, 2021.
7. HAMMER, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. Orphanet journal of rare diseases, v. 13, p. 1-13, 2018.
8. LACKNER, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. European journal of pediatrics, v. 174, p. 1579-1584, 2015.
9. LÉAUTÉ-LABRÈZE C. Medical management of vascular anomalies of the head and neck. *J Oral Pathol Med*. 2022;51(10):837-843.
10. MARUANI A, et al. Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children: The Observational-Phase Randomized Clinical PERFORMUS Trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(11):1289-1298.
11. MÄKINEN T, et al. Lymphatic Malformations: Genetics, Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Circ Res*. 2021;129(1):136-154.
12. QUEISSER A, et al. Genetic Basis and Therapies for Vascular Anomalies. *Circ Res*. 2021;129(1):155-173.
13. REUINGLAS J, et al. The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus: A case report. *Laryngoscope*. 2011;121(9):1851-1854.
14. SAIBENE AM, et al. Sirolimus treatment for paediatric head and neck lymphatic malformations: a systematic review. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2023;280(8):3529-3540.
15. SANDBANK S. et al. 2019. Sirolimus oral e tópico para anomalias vasculares: um estudo multicêntrico e revisão. *Acta Dermato-Venereologica* . 99, 11 (agosto de 2019), 990–996.
16. SERONT E, et al. Preliminary results of the European multicentric phase III trial regarding sirolimus in slow-flow vascular malformations. *JCI Insight*. 2023;8(21):e173095.
17. SERONT, E. et al. Targeted treatments for vascular malformations: current state of the art. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v. 22, n. 11, p. 2961–2975, nov. 2024.
18. TRIANA P, et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2017;27(1):086-090.
19. WIEGAND S, et al. Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review. *Lymphat Res Biol*. 2018;16(4):330-339.
20. JI Yi, et al. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies. Journal of vascular surgery, 2021; 74(5): 1673-1681.