

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Vara Única

COMARCA: Itapagipe

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2024.0005843

IDADE: 15 anos

Sexo: feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): Q27.9, D18.1

PEDIDO DA AÇÃO: Rapamume® (Sirolimo 1 mg)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapêutica clínico farmacológica sistêmica *off label*, para o tratamento de má formação vascular congênita complexa.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicitação de nota técnica junto ao sistema E-NatJus.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de linfangioma (CID10 - D18.1), que encontra-se em acompanhamento médico desde 2009 devido à presença de má formação vascular mista, com predomínio linfático em segmento cefálico, acometendo principalmente a orofaringe (lesão centrada na região submandibular esquerda).

Consta que ao longo do tempo a paciente foi submetida a diversas internações e à realização de vários procedimentos invasivos (embolizações). Devido à localização em orofaringe, e a presença de distúrbio de deglutição, a paciente foi submetida à cirurgia de adenoamigdalectomia.

Exame de ressonância nuclear magnética (RNM) realizado em 17/05/2023 para controle da lesão da submandibular esquerda, identificou aumento de suas dimensões, surgimento / aumento de componentes císticos com maior efeito compressivo local.

Atualmente foi proposto tratamento farmacológico com o uso contínuo de sirolimo, inicialmente na dose de 1 mg de 12 em 12 horas por tempo

indeterminado, com a finalidade de alcançar parada e regressão da progressão da lesão, visando a redução do risco de inflamação e infecção secundária da lesão, evitando a necessidade de novas internações e realização de novos procedimentos invasivos, consequentemente com melhora da qualidade de vida.

As **Anomalias Vasculares** são um grupo de lesões distintas, atualmente classificadas em tumores vasculares e malformações vasculares (Moure et al., 2007). Os tumores vasculares decorrem da proliferação vascular e podem ser subclassificados de acordo com potencial de malignidade, enquanto as malformações vasculares possuem relação com anomalias morfológicas nos vasos, sendo classificadas conforme o tipo de vaso distorcido (Wassef et al., 2015; Moure et al., 2007).⁵

“Anomalias vasculares constituem distúrbios de células endoteliais que podem afetar capilares, artérias, veias e/ou sistema linfático. São classificadas como “tumores vasculares” ou “malformações vasculares”, baseadas em diferenças clínicas, histológicas e bioquímicas (Perkins et al., 2010a; Rastogi et al., 2020), sendo que tumores são lesões proliferativas e malformações vasculares são devidos a uma anomalia congênita da morfogênese vascular (Wassef et al., 2021). Essa classificação foi modificada pela Sociedade Internacional para Estudo de Anomalias Vasculares (Issva, 2018). Essa nova classificação tem importantes implicações terapêuticas e prognósticas, pois, para cada categoria, existe um tratamento (Rastogi et al., 2020). Dessa forma, compreender a história natural de uma anomalia vascular é fundamental para que haja correto diagnóstico e terapêutica adequada dessas lesões, pelos profissionais da saúde (Buckmiller; Richter; Suen, 2010)”.

As malformações vasculares são subdivididas em: capilares, linfáticas, venosas, arteriovenosas e mistas de acordo com o tipo dos vasos afetados (Carqueja; Souza; Mansilha, 2018; Dekeuleneer et al., 2020). Quase sempre benignas, tais anomalias vasculares podem envolver qualquer estrutura anatômica, sendo mais comum na cabeça e no pescoço (Greene, 2011, Puccia et al., 2020), estão presentes ao nascimento e crescem proporcionalmente com

o paciente (Seront; Vikkula; Boom, 2018; Wiegand; Dietz, 2021)”.

Os locais mais afetados são as bochechas, região labial, pescoço, espaço parafaríngeo, triângulo submandibular e músculos da mastigação (Seront; Vikkula; Boom, 2018; Park et al., 2019).

Os sintomas dependem das estruturas afetadas, podendo ser inchaços, obstruções das vias aéreas, cegueira, isquemia, dor, trombose e sangramentos com riscos de vida (Wiegand; Dietz, 2021). O tratamento das malformações venosas e linfáticas depende do tamanho das lesões, em que as lesões pequenas e assintomáticas não requerem tratamento, apenas acompanhamento (Puccia et al., 2020), mas, quando causam disfunção ou desfiguração, necessitam de intervenção, podendo ser o tratamento local ou sistêmico, cada um com seus riscos e benefícios, incluindo escleroterapia, cirurgia, laser e embolização (Puccia et al., 2020; Wiegand; Dietz, 2021). Novas terapias, incluindo Sildenafil, Propranolol, Sirolimus e a transferência de linfonodos vascularizados, estão surgindo com as novas descobertas sobre a biologia e a genética dessas malformações (Bagrodia; Defnet; Kandel, 2015).

As malformações vasculares são um grupo complexo de patologias, apresentando diversas formas clínicas e opções de tratamento (Carqueja; Souza; Mansilha, 2018). Dessa forma, para um maior conforto do paciente, o manejo por uma equipe multidisciplinar é essencial, incluindo cirurgiões, pediatras, nutricionistas, psicólogos e fonoaudiólogos (Bajaj et al., 2011), pois quando a cura não for possível, o tratamento deve ter o objetivo de controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente (Bajaj et al., 2011; Carqueja; Souza; Mansilha, 2018).

Linfangioma é uma malformação linfática localizada, que ocorre com mais frequência na região da cabeça e do pescoço. Sua etiologia permanece desconhecida. Acredita-se que se trata de malformação congênita dos vasos linfáticos, ou que em alguns casos vezes são má formações adquiridas, secundárias a fatores tais como (ex.: traumáticos, infecciosos, entre outros), que levam à obstrução linfática, retenção de linfa, linfangiectasia e estimulação.

Pode ocorrer em qualquer idade, mas cerca de 50% estão presentes ao

nascimento e 90% são reveladas até os dois anos. Os dois sexos são igualmente afetados. Infecção, trauma ou sangramento podem desencadear o crescimento rápido da lesão. A recidiva acontece entre 10% e 40% dos casos tratados.

Os sintomas associados às malformações linfáticas dependem basicamente de dois factores: localização da malformação e estruturas anatômicas afetadas. As má formações de pequenas dimensões costumam ser assintomáticas até ao momento em que se dá alguma complicação, por exemplo: hemorragia, inflamação e/ou infeção. As má formações mais complexas, contudo estão geralmente associadas a dor, edema, deformação, podendo ocasionar compressão das vias respiratórias, quando acometem a região cervical (orofaringe).

A CONITEC em dezembro/2020, emitiu parecer favorável para a incorporação do Sirolimo para o tratamento de linfangioleiomiomatose (Doença de LAM), através de protocolo específico. A proposta de protocolo para o uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose é uma demanda proveniente da Portaria SCTIE/MS nº 24, de 4 de agosto de 2020 sobre a ampliação do uso do Sirolimo para o tratamento de indivíduos adultos com linfangioleiomiomatose (LAM), no âmbito do sistema único de saúde - SUS. A Portaria Conjunta Nº 13, de 12 de agosto de 2021 aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Linfangioleiomiomatose.

A linfangioleiomiomatose (Doença de 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 TSC2.¹

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.¹

A LAM é geralmente agressiva e pode levar a insuficiência respiratória. 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 fígado. Além das manifestações pulmonares, a LAM tem manifestações extrapulmonares, como adenomegalias retroperitoneais, angiomiolipomas renais, linfangiomiomas e derrames quilosos.¹

“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”.²

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”.²*

O sirolimo é um medicamento antiangiogênico e imunossupressor, está disponível no SUS sob protocolos clínicos específicos, para o tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM), e para imunossupressão no transplante

hepático em pediatria e imunossupressão no transplante renal. Os medicamentos são disponibilizados através de protocolos, são fornecidos através do componente especializado de assistência farmacêutica, grupo de financiamento 1A. Os medicamentos do grupo 1A são “*medicamentos cuja aquisição é centralizada pelo Ministério da Saúde e a responsabilidade pelo armazenamento, distribuição e dispensação é das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal*”.³

O medicamento tem registro na ANVISA e indicação de bula para uso adulto e pediátrico (acima de 13 anos) para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais; e uso adulto (maiores de 18 anos) para o tratamento de pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM). O preço máximo do sirolimo 01 mg / 60 drágeas, para venda ao governo publicado em 03/09/2024, é de R\$ 2.636,77.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

O tratamento cirúrgico isolado (ressecção) consiste na maioria das vezes na primeira opção para o manejo das malformações vasculares. Outras vezes opta-se pelo tratamento cirúrgico combinado a formas complementares de terapia, ou quando há limitações para a instituição do tratamento cirúrgico, emprega-se outras alternativas de terapia (embolização, laserterapia, escleroterapia, uso do sirolimo, uso do propranolol, esteroides, interferon, quimioterapia citostática, entre outras).

A escolha da(s) modalidades específica(s) para o tratamento das malformações vasculares deve considerar vários fatores, tais como: o tamanho, a localização, risco cirúrgico de causar sequelas, se é lesão recidivada ou não, entre outros fatores.

A melhor forma de tratar as malformações vasculares complexas envolve o diagnóstico precoce e o manejo com uma combinação de tratamentos conservadores, endovasculares e cirúrgicos fornecidos por uma equipe multidisciplinar.

O manejo farmacológico é alternativa utilizada para um grupo de pacientes que não obtiveram sucesso com os tratamentos anteriores, ou para

aqueles que não desejam se submeter ao tratamento cirúrgico, ou ainda para aqueles nos quais o volume, a localização anatômica, a proximidade de estruturas nobres (como nervos, veias ou artérias) ou o aspecto multiloculado contraindicam a esclerose ou o procedimento cirúrgico.

A instituição do tratamento clínico farmacológico tem por finalidade reduzir o volume das lesões, possibilitando a instituição de posterior abordagem cirúrgica ou ainda, tornando algumas vezes desnecessária uma abordagem mais invasiva.

No SUS não existe protocolo para o tratamento da condição apresentada pela paciente; e o fármaco não foi avaliado, dentro do contexto da indicação / finalidade terapêutica pretendida para o caso concreto. A finalidade terapêutica prescrita é de caráter *off-label*, no entanto, não significa uso incorreto. Apesar de ser uma indicação que não possui registro em bula, é uma indicação adotada na prática clínica assistencial, com potencial de beneficiar pacientes com malformações vasculares congênitas complexas.

Embora, mais estudos prospectivos são ainda necessários para se definir as indicações, doses, tempo de tratamento, efeitos adversos e resposta terapêutica do Sirolimo no tratamento do linfangioma e de outras má formações vasculares. O uso do Sirolimo isolado ou combinado a outros tratamentos, tornou-se uma opção terapêutica que têm se mostrado promissora, para pacientes com má formações vasculares complexas, que não responderam bem às outras alternativas terapêuticas previamente adotadas.

Conforme o relatório apresentado, a paciente apresenta complexa lesão em orofaringe com efeito obstrutivo e distúrbio de deglutição; já submetida a vários tratamentos invasivos (embolizações) e cirurgia de adenoamigdalectomia. Exame de RNM realizado em maio/2023 identificou aumento das dimensões da lesão, e surgimento / aumento de componentes císticos com maior efeito compressivo local.

Ainda não há protocolos elaborados pelas principais agências internacionais de saúde sobre o uso de sirolimo no tratamento das malformações vasculares congênitas, porque as evidências científicas que

mostraram eficácia da droga são de baixa qualidade metodológica. No entanto, apesar de a indicação proposta possuir caráter *off label*, a mesma está descrita na literatura técnica, e representa uma das alternativas de terapêutica clínico farmacológica.

Considerando a refratariedade às terapias previamente adotadas, e que há possibilidade da paciente se beneficiar com o uso do fármaco requerido; considerando que o uso do fármaco foi proposto por tempo indeterminado, sugere-se a liberação temporária pelo período inicial de 12 (doze) meses, condicionada a apresentação de novo relatório médico sobre a evolução / resposta terapêutica obtida nesse período, evidenciando o alcance do benefício pretendido.

Após esse período inicial, a equipe multidisciplinar assistente deve fundamentar a pretensão de manutenção do tratamento, e apresentar as evidências do monitoramento ambulatorial dos níveis do fármaco e das possíveis repercussões com exames laboratoriais e de imagem, além de um posicionamento mais específico quanto a indicação ou não de procedimento cirúrgico para tratamento adjunto do caso concreto.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Portaria Conjunta Nº 13, de 12 de agosto de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Linfangioleiomiomatose.

https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/portaria-conjunta-no-13_pcdt_lam_-portal_.pdf

2) Relatório de Recomendação – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose, dezembro/2020. CONITEC.

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20210104_PCDT_Uso_do_Sirolimo_CP_71.pdf

3) Grupos de medicamentos – RENAME – SUS.

<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/ceaf/grupos-de-medicamentos>

4) Parecer Técnico/SES/SJ/NATJUS-Federal nº 0349/2019. Secretaria de Estado de Saúde, Rio de Janeiro. Núcleo de Assessoria Técnica em Saúde.

- 5) Perfil epidemiológico da morte infantil por hemangioma e linfangioma no Brasil. Research, Society and Development, v. 11, n. 3, e1011325996, 2022. (CC BY 4.0). ISSN 2525-3409.
DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i3.25996>.
- 6) Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endotelial characteristics. Plast Reconstr Surg 1982; 69:412-22.
- 7) Issva.org [Internet]. Classificação das anomalias vasculares 2014. Disponível em:
<http://www.issva.org/UserFiles/file/Classifications-2014-Final.pdf>
- 8) Defnet AM, Bagrodia N, Hernandez SL, Gwilliam N, Kandell JJ. Pediatric lymphatic malformations: evolving understanding and therapeutic options. Pediatr Surg Int, 2016. 32(5): 425-33.
- 9) Hammill AM, Wentzel MS, Gupta A et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. Pediatr Blood Cancer 2011; 57:1018–1024.
- 10) Yesil S, Tanyldiz HG, Bozkurt C, Cakmakci E, Sahin G. Single-center experience with sirolimus therapy for vascular malformations. Pediatric Hematology and Oncology, 2016.1-7.
- 11) Bagrodia N, Defnet AM, Kandel JJ. Management of lymphatic malformations in children. Curr Opin Pediatr 2015, 27:356–363.
- 12) Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, Wentzel MS, Mobberley-Schuman PS, Campbell LM, Brookbank C, Gupta A, Chute C, Eile J, McKenna J, Merrow AC, Fei L, Hornung L, Seid M, Dasgupta AR, Dickie BH, Elluru RG, Lucky AW, Weiss B, Azizkhan RG. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. Pediatrics. 2016 Feb;137(2):e20153257.
- 13) Cristiana Freixo, MD, a Vítor Ferreira, MD, b Joana Martins, MD, b Rui Almeida, MD, b Daniel Caldeira, PhD, a Mário Rosa, PhD, a João Costa, PhD, a and Joaquim Ferreira, PhD. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. Journal of Vascular Surgery, 2020.

- 14) Hammer J, Seront E, Duez S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. Orphanet J Rare Dis 2018; 13:191.
- 15) Linfangioma de cabeça e pescoço: levantamento de casos. RFO UPF. Vol.19 no.2. Passo Fundo. Mai./Ago. 2014. Luiza Helena Rebelato Krakhecke; João Paulo De Carli; Bethânia Molin Giaretta De Carli; Soluete Oliveira da Silva. http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-40122014000200019
- 16) Gontijo, Bernardo; Pereira, Luciana Baptista; Silva, Cláudia Márcia Resende. Malformações vasculares. An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro, v. 79, n. 1, p. 7-25, Feb. 2004.
- 17) Parecer Técnico SES/SJ/NATJUS FEDERAL N 0193/2021. Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro. <https://static.trf2.jus.br/nas-internet/documento/comite-estadual-saude/pareceres/2021/parecer-0193-2021.pdf>
- 18) Aspectos Intra e Extrabuciais de Malformação Vascular Mista em Criança. Uningá Journal, v. 58, eUJ3719, 2021 – doi.org/10.46311/2318-0579.58.eUJ3719.

V – DATA:

04/09/2024

NATJUS – TJMG