

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** Vara da Infância e Juventude

**COMARCA:** Governador Valadares

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0007014

**IDADE:** 09 anos

**Sexo:** feminino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** D18.1

**PEDIDO DA AÇÃO:** Sirolimo 1 mg

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção de terapêutica clínico farmacológica sistêmica de caráter *off label*, para tratamento complementar de linfangioma periorbitário recidivado.

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Qual a eficácia ou contraindicação do medicamento SIROLINO 1MG para o tratamento de linfangioma na região de órbita, em criança de 09 anos de idade.

**R.: Gentileza reportar-se às considerações abaixo.**

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de criança em acompanhamento no SUS, com diagnóstico de linfangioma em região da órbita direita, previamente submetida a várias abordagens cirúrgicas com ressecção parcial, evoluindo com recidiva. Consta que em virtude do quadro, a criança apresenta proptose à direita, diplopia, baixa acuidade visual, hematoma e movimentos oculares mais lentificados. O exame de ressonância nuclear magnética evidenciou a presença de múltiplos cistos orbitários e compressão do nervo óptico.

No relatório médico datado de 14/11/2024, conta que foi prescrito o uso de sirolimo 1 mg um comprimido duas vezes ao dia, durante seis meses, devido ao risco de perda irreversível da visão do olho direito.

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).<sup>5</sup>

*“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)”.*

*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).

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).

**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.

O linfangioma periorbitário em crianças, também conhecido como linfangioma orbital ou linfangioma de órbita, é uma malformação benigna rara dos vasos linfáticos, que pode afetar a área ao redor dos olhos. O tratamento

e a abordagem terapêutica desse tipo de linfangioma varia de acordo com a gravidade e sintomas.

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).

O tratamento cirúrgico isolado (resseção) consiste na maioria das vezes na primeira opção para o manejo das malformações vasculares. Outras vezes se opta 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 factores, tais como: o tamanho, a localização, risco cirúrgico de causar sequelas, se é lesão recidivada ou não, entre outros factores.

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.

**Sirolimo** ou sirolimus, também chamado de rapamicina: “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”.<sup>2</sup>

O sirolimo é um medicamento antiangiogênico e imunossupressor, está disponível no SUS sob protocolos clínicos específicos, para o tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM), para imunossupressão no transplante hepático em pediatria, e para imunossupressão no transplante renal. Os medicamentos que 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*”.<sup>3</sup>

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).

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.<sup>1</sup>

No SUS o medicamento está disponível apenas para o tratamento de casos de imunossupressão no transplante renal, transplante hepático e cardíaco e para a doença linfangioleiomiomatose (LAM).

O SUS não possui protocolo para o tratamento da condição apresentada pela paciente. O sirolimo não foi avaliado, dentro do contexto da indicação / finalidade terapêutica pretendida para o caso concreto. Apesar do caráter off-label da terapêutica prescrita para o caso em tela, o uso do sirolimo é uma indicação adotada na prática clínica assistencial, com potencial de beneficiar pacientes com malformações vasculares congênitas complexas e refratárias.

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 outras modalidades terapêuticas, tornou-se uma opção terapêutica que tem se mostrado promissora, para pacientes com má formações vasculares complexas, que não responderam bem às outras alternativas terapêuticas previamente adotadas, objetivando a redução do volume das lesões e a melhora dos sintomas associados.

A imunossupressão na criança é geralmente mais complexa e desafiadora quando comparada com o uso de medicamentos

imunossupressores pelos pacientes adultos. A população pediátrica usualmente requer doses de imunossupressores proporcionalmente maiores que as dos adultos para que os níveis sanguíneos adequados sejam atingidos. As particularidades fisiológicas da criança alteram a farmacocinética dos imunossupressores, afetando sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos.

As concentrações sanguíneas dos medicamentos podem variar conforme a formulação utilizada, exigindo a atenção quando da modificação da apresentação administrada. A interação com a dieta, suplementos e outros medicamentos pode variar significativamente de uma apresentação farmacológica para outra. Apresenta como efeitos adversos mucosite, cefaleias e subida das transaminases.

As crianças que têm expectativa de uso de imunossupressores, incluindo o sirolimo, por longos períodos, podem sofrer impacto sobre o crescimento e desenvolvimento, tornam-se mais susceptíveis a risco de infecções virais, bacterianas e fúngicas, e maior risco de neoplasias a longo prazo.

Existem poucos estudos clínicos com dados robustos para o uso racional de imunossupressores na faixa etária pediátrica, exigindo adaptação dos resultados observados em adultos e gerando a utilização off-label (sem indicação em bula) desses medicamentos em crianças.

Conforme o relatório apresentado, a paciente foi previamente submetida a várias abordagens cirúrgicas, evoluindo com recidiva do quadro e risco de perda da visão do olho direito, devido à compressão do nervo óptico.

Até o momento, não há protocolos elaborados pelas principais agências internacionais de saúde sobre o uso de sirolimo no tratamento das malformações vasculares congênitas, considerando que as evidências científicas disponíveis que mostraram a eficácia da droga são de baixa qualidade metodológica. O momento da administração (antes e/ou após a cirurgia ou escleroterapia) e sua segurança a longo prazo ainda precisam ser determinados em estudos científicos.

O manejo das malformações vasculares, depende da apresentação

clínica, da dimensão da lesão, da localização anatômica e da presença ou não de complicações associadas. A abordagem terapêutica deve ser individualizada, e pode incluir excisão cirúrgica e/ou escleroterapia, além de tratamento farmacológico em casos refratários às outras alternativas.

No entanto, apesar de a indicação proposta possuir caráter *off label*, a mesma está descrita na literatura técnica para a finalidade terapêutica pretendida, e representa uma das alternativas de terapia clínico farmacológica complementar útil para casos complexos e refratários.

Considerando a refratariedade às terapias previamente adotadas, a presença de múltiplos cistos orbitários, o risco de perda irreversível da visão do olho direito e que existe possibilidade da paciente se beneficiar com o uso do fármaco requerido, sugere-se a liberação pelo período inicial prescrito, ou seja, seis meses, com prorrogação condicionada à apresentação de novo relatório médico sobre a evolução / resposta terapêutica obtida nesse período inicial.

Após o período inicial, a equipe multidisciplinar assistente deve fundamentar a pretensão de manutenção do tratamento, e apresentar as evidências de monitoramento ambulatorial dos níveis do fármaco e das possíveis repercussões, fundamentadas com exames laboratoriais e de imagem.

#### **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](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](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](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 Nº 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) Patel SR, Rosenberg JB, Barmettler A. Interventions for orbital lymphangioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 May 15;5(5):CD013000. doi: 10.1002/14651858.CD013000.pub2. PMID: 31094450; PMCID: PMC6521140.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Bagrodia N, Defnet AM, Kandel JJ. Management of lymphatic malformations in children. *Curr Opin Pediatr* 2015, 27:356–363.

22) 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

23) Malformação linfática orbital tratada com sirolimo oral: relato de caso Carmen Alba-Linero, María García-Lorente, Rahul Rachwani-Anil, Guillermo Luque-Aranda, María-Isabel Pérez-Cabeza, Julia Escudero. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2024;87(1):e20230072. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20230072>.

<https://www.scielo.br/j/abo/a/76LfYQPygyTPVZkzQ8LJjj/?format=pdf&lang=en>

**V – DATA:**

20/01/2025

NATJUS – TJMG