

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Vara Criminal/infância e Juventude

COMARCA: Unaí

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0007771

IDADE: 06 anos

Sexo: masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): Q27.9

PEDIDO DA AÇÃO: Sirolimus® (Rapamune 1 mg)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapêutica farmacológica para o manejo das complicações / malformações da Síndrome de CLOVES.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicita-se a nota técnica dos autos em epígrafe.

R.: A síndrome de CLOVES é uma condição rara e complexa, caracterizada por uma combinação de malformações vasculares, crescimento lipomatoso, nevos epidérmicos e anomalias esqueléticas. Sua variabilidade fenotípica dificulta o diagnóstico precoce, o que resulta em uma sobrecarga emocional e física significativa para os pacientes. A mutação no gene PIK3CA tem se mostrado a principal causa da síndrome, colocando-a dentro do espectro PROS, mas com características fenotípicas únicas que a distinguem de outras síndromes relacionadas. O avanço nas técnicas de diagnóstico genético, como o sequenciamento de nova geração, tem permitido maior precisão no diagnóstico, facilitando o início precoce das intervenções terapêuticas.¹

“... o manejo clínico da síndrome de CLOVES requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo especialistas em genética, cirurgia vascular, ortopedia, dermatologia e cuidados paliativos. No entanto, mesmo com avanços nas técnicas diagnósticas, o manejo terapêutico permanece uma questão em aberto, especialmente no tratamento de complicações graves, como malformações vasculares extensas e dificuldades respiratórias (Alomari et al., 2010)”.

*“... Conclusão: Conclui-se que a síndrome de CLOVES representa um desafio clínico significativo devido à sua heterogeneidade fenotípica e complicações associadas. Os avanços em diagnóstico molecular e terapias-alvo trouxeram novas perspectivas para o manejo da doença, mas estudos adicionais são necessários para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo. Além disso, a qualidade de vida dos pacientes pode ser impactada por limitações funcionais e sofrimento psicológico, reforçando a necessidade de suporte multidisciplinar”.*¹

A qualidade de vida dos pacientes é um aspecto crítico, uma vez que as manifestações físicas da síndrome frequentemente resultam em limitações funcionais e impacto psicológico significativo.¹

Atualmente, o uso de rapamicina oral em pacientes com Síndrome de CLOVES baseia-se em evidências sobre os efeitos na qualidade de vida, com melhor resposta em malformações predominantemente venosas e linfáticas (ML). Um estudo recente descreve o uso do inibidor específico de PIK3CA (BYL719), inicialmente testado em modelo murino e, posteriormente, prescrito em pacientes com PROS (incluindo pacientes com SC), com resposta clínica favorável em todos os casos, confirmando a utilidade do tratamento com inibidor da via PI3K/AKT/mTOR em pacientes com SC.⁴

Embora o uso do Sirolimus® (rapamune – inibidor de mTOR) possua caráter off-label no manejo da síndrome de CLOVES, o fármaco representa uma alternativa farmacológica adequada (boa resposta clínica e baixa toxicidade sistêmica), utilizada em morbidades que apresentam anomalias vasculares complexas, tais como a Síndrome de CLOVES.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme relatório ID. Num. 10451436170 - Pág. 1 a 3, trata-se de criança que possui malformações vasculares complexas (venosa, arterial e linfática), acometendo tronco e membros superiores e inferiores bilateralmente, aumento volumétrico do hemitorax esquerdo à custa de espessamento do tecido adiposo subcutâneo, assimetria de pés, quirodáctilos e pododáctilos

com “sandal gap”.

O quadro clínico e as malformações apresentadas levaram ao diagnóstico da Síndrome de CLOVES / PROS. Consta que devido às características do quadro apresentado, foi prescrito o uso contínuo por tempo indeterminado de sirolimo (rapamicina 1 mg), na dose inicial de meio comprimido duas vezes ao dia, vide doc. ID. Num. 10451449400 - Pág. 1.

Consta no doc. ID. Num. 10451465698 - Pág. 1, nota de esclarecimento da secretaria estadual de saúde, informando que apesar de o medicamento estar disponível no componente especializado de assistência farmacêutica, ele não é dispensado para o CID apresentado pelo paciente.

*A **síndrome de CLOVES** (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi, Scoliosis/Skeletal anomalies) é uma condição rara caracterizada por um espectro de manifestações clínicas complexas e variadas. Os sintomas mais comuns incluem crescimento lipomatoso congênito, geralmente assimétrico, malformações vasculares de diferentes tipos (como capilares, venosas ou linfáticas), nevos epidérmicos e anomalias esqueléticas, como escoliose ou deformidades ósseas. Essas características refletem a natureza progressiva e multissistêmica da doença, muitas vezes resultando em complicações graves, como infecções recorrentes, dor crônica e disfunções orgânicas (Keppler-Noreuil et al., 2015).¹*

Do ponto de vista etiológico, a síndrome é causada por mutações somáticas no gene PIK3CA, responsável pela ativação desregulada da via PI3K/AKT/mTOR, essencial no crescimento e regulação celular. Isso posiciona a síndrome de CLOVES no espectro PROS (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum), que engloba outras condições com apresentações semelhantes, como a síndrome de Proteus e a megalencefalia-capilar-malformação. A principal diferença em relação a essas síndromes é a combinação característica de crescimento lipomatoso e malformações vasculares associadas às anomalias esqueléticas vistas em CLOVES. Apesar disso, a sobreposição de manifestações clínicas muitas vezes dificulta o diagnóstico diferencial (Mirzaa et al., 2016).¹

Os desafios diagnósticos são significativos, especialmente em populações pediátricas, onde os primeiros sinais da doença podem ser confundidos com outras condições congênitas. A síndrome apresenta diversos diagnósticos diferenciais devido à semelhança clínica: síndrome de Proteus, síndrome da lipomatose múltipla hemihiperplasia, síndrome de Parkers Weber, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba ou síndrome de Klippel-Trenaunay.

Os desafios no diagnóstico da síndrome de CLOVES são amplamente reconhecidos. A variabilidade fenotípica entre os pacientes contribui para o atraso no diagnóstico, especialmente em casos de manifestações atípicas ou moderadas. Exames de imagem detalhados, como ressonância magnética, e testes genéticos direcionados têm papel crucial na confirmação do diagnóstico.

Um diagnóstico definitivo da síndrome de CLOVES pode ser estabelecido por testes genéticos para garantir a identificação das mutações subjacentes específicas da síndrome de CLOVES. Infelizmente, as instalações para sequenciamento genético podem estar acessíveis apenas em instituições de saúde especializadas. Além disso, as mutações específicas de CLOVES são mal expressas em amostras de sangue. Assim, o sequenciamento genético geralmente exige uma avaliação de, pelo menos, uma amostra de tecido dos tecidos afetados e não afetados (controle). Se o diagnóstico da síndrome de CLOVES não puder ser estabelecido por sequenciamento genético ou NGS, então o diagnóstico pode ser estabelecido clinicamente.²

A síndrome de CLOVES é extremamente rara, e a pesquisa nessa área se limita, em grande parte, à escassa literatura publicada. A abordagem terapêutica da síndrome de CLOVES ainda não está completamente definida nas diretrizes atuais, mas devido às várias malformações / complicações sistêmicas, uma abordagem multidisciplinar é essencial. Como não há cura para a síndrome, o tratamento é voltado principalmente para a melhoria da qualidade de vida.

O tratamento da síndrome de CLOVES é bastante desafiador, e as diretrizes de tratamento consensuais para a síndrome de CLOVES são mal descritas na literatura. Geralmente, não há cura definitiva para a síndrome de

CLOVES, e o tratamento é voltado principalmente para melhorar a qualidade de vida. A redução cirúrgica de volume para massas lipomatosas pode ser tecnicamente desafiadora, associada à alta morbidade e altas taxas (~ 100%) de recorrência pós-operatória. Assim, a decisão de intervenção cirúrgica exige que ambas as partes (ou seja, os pais e o cirurgião) pesem cuidadosamente os riscos-benefícios antes de embarcar na intervenção cirúrgica.²

As anomalias vasculares implicadas na síndrome de CLOVES podem apresentar morbidade e mortalidade substanciais para o paciente. Inibidores farmacológicos do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), como o sirolimus, demonstraram exibir respostas terapêuticas com perfis de toxicidade aceitáveis em pacientes com anomalias vasculares complexas. Em uma revisão recente de 150 pacientes com anomalias vasculares complexas tratados com sirolimus, a eficácia foi demonstrada em 85% dos pacientes e apenas 3,33% (n=5) dos pacientes alcançaram resolução completa. Questionamentos críticos sobre o sirolimus continuam a ser mal respondidos na literatura, como: qual é a dosagem mais adequada e por quanto tempo o paciente deve ser tratado.²

Alguns dos tratamentos que a equipe multidisciplinar pode recomendar incluem: terapia medicamentosa com sirolimus; escleroterapia; embolização, cirurgia de redução de volume; filtro de veia cava inferior (VCI) para prevenir embolias. A qualidade de vida dos pacientes com síndrome de CLOVES pode ser fortemente impactada pela progressão da doença e pela necessidade de tratamentos invasivos e contínuos.

*Malformações vasculares complexas e combinadas são difíceis de tratar. Frequentemente, são difusas e não podem ser resolvidas apenas com escleroterapia, embolização ou cirurgia. A terapia ideal para esse grupo diverso de pacientes deve ter como alvo seletivo as vias celulares envolvidas. mTOR é uma quinase *pik3* dependente de Serina/Treonina que promove a angiogênese. Em modelos murinos, foi demonstrado que a ativação da via PI3K/AKT/mTOR produz malformações vasculares. Um inibidor de mTOR teria propriedades antiangiogênicas e anti-linfangiogênicas, desempenhando um papel no*

tratamento desse tipo de anomalia vascular.⁴

A rapamicina (Sirolimus®), o único inibidor da via mTOR aprovado pela FDA, tem sido usada com efeito favorável tanto em tumores vasculares quanto em malformações, especialmente naqueles com fenótipo linfático predominante. A rapamicina oral é aprovada pela FDA para uso em transplante renal em pacientes com mais de 13 anos de idade. Diversos estudos consideram os inibidores de mTOR para uma ampla gama de indicações, incluindo cânceres avançados, transplante de órgãos, complexo de esclerose tuberosa e Avs.⁴

Em VAs, a rapamicina tem demonstrado eficácia em tumores vasculares, como o hemangioma caposiforme, e em malformações vasculares complexas, generalizadas e multifocais, particularmente as de baixo fluxo (predominantemente linfáticas e/ou venosas).⁴

Atualmente, o uso de rapamicina oral em pacientes com Síndrome de CLOVES baseia-se em evidências sobre os efeitos na qualidade de vida, com melhor resposta em malformações predominantemente venosas e linfáticas (ML). Um estudo recente descreve o uso do inibidor específico de PIK3CA (BYL719), inicialmente testado em modelo murino e, posteriormente, prescrito em pacientes com PROS (incluindo pacientes com SC), com resposta clínica favorável em todos os casos, confirmando a utilidade do tratamento com inibidor da via PI3K/AKT/mTOR em pacientes com SC.⁴

A rapamicina oral é indicada em AVs por períodos prolongados, geralmente indefinidos. As doses devem ser ajustadas para manter os níveis plasmáticos em torno de 8 - 12 ng/ml, ou menores, dependendo da resposta terapêutica. Seu perfil de segurança é adequado, relatando efeitos adversos como hiperlipidemia, mucosite, hipertensão e elevação das transaminases. Para atingir a dose alvo, pacientes com idade entre três meses e dois anos iniciam o tratamento com 0,7 a 1,6 mg/m² com base na área de superfície corporal duas vezes ao dia e aqueles com mais de 2 anos com 1,8 mg/m² com base na área de superfície corporal duas vezes ao dia e, em seguida, ajustam a dosagem de acordo com os níveis plasmáticos. A dose mínima necessária

*para atingir um equilíbrio ideal entre a eficácia terapêutica e a menor probabilidade de efeitos adversos deve ser administrada.*⁴

*As malformações vasculares representam um espectro amplo e heterogêneo de lesões, que frequentemente representam um desafio diagnóstico e terapêutico. Ao contrário dos hemangiomas infantis, essas malformações não apresentam regressão espontânea, mas, ao contrário, pioram e se complicam, exigindo um tratamento oportuno que permita melhorar a qualidade de vida desses pacientes.*⁴

Embora o uso do Sirolimo (rapamune – inibidor de mTOR) possua caráter off-label no manejo da síndrome de CLOVES, o fármaco representa uma alternativa farmacológica adequada (boa resposta clínica e baixa toxicidade sistêmica), utilizada em morbidades que apresentam anomalias vasculares complexas, tais como a Síndrome de CLOVES.

O desenvolvimento de novos tratamentos e estratégias de manejo é crucial para melhorar o prognóstico dos pacientes, proporcionando uma vida mais equilibrada e menos limitada pela doença.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Síndrome de CLOVES: Desafios Diagnóstico e Novas Fronteiras Terapêuticas. Contemporânea Contemporary Journal Vol. 5 Nº. 5: p. 01-13, 2025 ISSN: 2447-0961. DOI: 10.56083/RCV5N5-072.
<https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/view/8151/5688>
- 2) Síndrome de CLOVES em um bebê de nove meses. 26 de setembro de 2019;11(9):e5772. Doi: [10.7759/cureus.5772](https://doi.org/10.7759/cureus.5772)
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6825489/>
<https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/view/8151/5688>
- 3) Síndrome de CLOVES – Relato de caso de uma rara malformação genética. Arq. Catarin. Med. 2021 jul-set; 50(3):149-153.
<https://revista.acm.org.br/arquivos/article/view/729/697>

4) Síndrome de CLOVES: Tratamento com Rapamicina Oral. Relato de dois casos. Rev. pediatria infantil vol.90 n. 6 Santiago dic. 2019.
<http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v90i6.1025>

https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062019005001005&script=sci_arttext&tlng=en

5) Síndrome de Cloves: Uma doença rara de crescimento excessivo com características incomuns – Um fenótipo incomum? Dermatol. indiano online J. 2019 julho-agosto;10(4):447–452. Doi: [10.4103/idoj.IDOJ_418_18](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_418_18)

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6615369/>

6) Cloves Syndrome: a Rare Overgrowth Disorder. El-Ammari S*, Baybay H, Elloudi S, Soughi M, Douhi Z and Mernissi FZ Department of Dermatology, University Hospital Hassan II, Morocco. Letter to Editor Volume 8 Issue 3 Received Date: July 11, 2023 Published Date: July 20, 2023.

<https://medwinpublishers.com/CDOAJ/cloves-syndrom-a-rare-overgrowth-disorder.pdf>

7) Delineamento clínico e história natural do espectro de supercrescimento relacionado ao *PIK3C*. *Sou J Med Genet A*. Julho de 2014;164A(7):1713-33.

doi: 10.1002/ajmg.a.36552. Epub 2014 29 de abril.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782230/>

V – DATA:

03/10/2025

NATJUS – TJMG