

NOTA TÉCNICA 10503**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

CÂMARA/VARA: Unidade Jurisdicional Única dos Juizados Especiais

COMARCA: Timóteo

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

IDADE: 21 anos

PEDIDO DA AÇÃO:

DOENÇA(S) INFORMADA(S): Sirolimus (Rapamune) 1 mg

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS)

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM-SP 178299

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2026.0010503

II – PERGUNTAS DO JUÍZO

1. À luz dos relatórios médicos de evento 1, DOC5, evento 1, DOC e evento 10, DOC3, é possível afirmar que o autor é portador de Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS – Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome – CID D47.9)? Em caso positivo, esclareça se os elementos clínicos e laboratoriais constantes dos autos são suficientes para corroborar esse diagnóstico, indicando os critérios técnico-científicos utilizados.
2. O uso do medicamento Sirolimo (Rapamune) 1 mg para tratamento da Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS) encontra respaldo nas melhores evidências científicas atualmente disponíveis? Informe, se possível, o grau de evidência existente (ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas, metanálises, consensos de especialistas ou outros), as principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais aplicáveis, esclarecendo, ainda, se eventual ausência de ensaios clínicos randomizados decorre das características epidemiológicas da doença.
3. O medicamento pleiteado possui registro sanitário válido perante a AN-VISA? Em caso positivo, esclareça se a indicação postulada nos autos

constitui utilização off label e se essa modalidade de prescrição é atualmente aceita pela comunidade científica, pelas sociedades médicas especializadas e pelas diretrizes clínicas vigentes.

4. Existem Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), pareceres da CONITEC, Notas Técnicas ou outros atos oficiais do Ministério da Saúde especificamente destinados ao tratamento da Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS)? Indique-os. Em caso negativo, indique quais diretrizes clínicas internacionais atualmente orientam o tratamento da enfermidade.

5. Existem medicamentos, procedimentos ou outras estratégias terapêuticas disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde aptos ao tratamento da ALPS? Em caso positivo, indique quais são, esclarecendo se apresentam eficácia, segurança e prognóstico equivalentes ao Sirolimo, bem como em quais hipóteses clínicas são recomendados.

6. À luz da documentação médica constante dos autos e da literatura científica atualmente disponível, é possível concluir que o tratamento prescrito observa a sequência terapêutica usualmente recomendada para pacientes portadores de ALPS? Caso negativo, indicar quais etapas terapêuticas ainda seriam recomendadas segundo a medicina baseada em evidências.

7. Considerando o quadro clínico individualizado do autor e a literatura científica atualmente disponível, é possível concluir que o Sirolimo constitui tratamento clinicamente imprescindível ao caso concreto ou se existem alternativas terapêuticas de eficácia equivalente disponíveis ao paciente? Fundamente tecnicamente.

8. Considerando o quadro clínico descrito nos autos, a ausência ou o retardamento do início do tratamento com Sirolimo poderá acarretar agravamento significativo da doença, progressão para complicações graves, dano irreversível, evolução para linfoma ou aumento relevante do risco de óbito? Esclareça a probabilidade e a urgência desses riscos.

9. Há evidências científicas de que o início precoce da terapia com Sirolimo

interfere positivamente no prognóstico da ALPS, reduzindo o risco de complicações, hospitalizações, necessidade de tratamentos mais agressivos ou evolução da doença?

10. Considerando os elementos constantes dos autos, é possível concluir que, sob a perspectiva exclusivamente técnico-científica, o caso concreto reúne os pressupostos médicos que justificam a utilização do Sirolimo, inclusive diante da inexistência de protocolo específico para a enfermidade, da raridade da doença e das evidências científicas atualmente disponíveis? Fundamente.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS

Dados de literatura (copilados)

Sirolimus (Rapamune) é um tratamento eficaz e considerado de primeira linha para citopenias autoimunes e linfoproliferação refratárias na Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS), atuando por inibição de mTOR que induz apoptose seletiva das células T duplo-negativas (DNT) patológicas, poupando outras populações linfocitárias. 🇧🇷 Blood + 1[1-2]

Mecanismo e evidência de eficácia

Como a ALPS resulta de defeitos na via extrínseca de apoptose (mais comumente mutações em FAS), o sirolimus contorna esse defeito induzindo apoptose pela via intrínseca (mitocondrial) via inibição do mTOR. Autoimmunity Reviews + 1[3-4] Em um estudo prospectivo multicêntrico, todos os 12 pacientes pediátricos com ALPS tratados com sirolimus em monoterapia alcançaram remissão completa e duradoura, com melhora rápida das citopenias autoimunes, linfadenopatia e esplenomegalia em 1 a 3 meses, e desaparecimento das células DNT na maioria dos casos. 🇧🇷 Blood[1] Esses achados foram confirmados em coortes adicionais, inclusive um estudo mais recente com 23 crianças, que mostrou aumento de Tregs (CD4+CD25+Foxp3+) e TGF-β sérico associado à resposta clí-

nica. *Pediatric Blood & Cancer* + 1[2][5] Relatos de caso também documentam resolução completa de citopenias e linfoproliferação com boa tolerabilidade. *Pediatric Hematology/Oncology*[6]

Dose e monitorização

No estudo multi-institucional em ALPS, a dose inicial utilizada foi de 2–2,5 mg/m² (dose máxima 4 mg/dia), com nível-alvo de 5–15 ng/mL. *Pediatric Blood & Cancer*[2] Pontos importantes de monitorização, extrapolados de dados de bula e de outras indicações:

- Monitorização de níveis séricos (trough): recomendada em todos os pacientes, especialmente crianças ≥ 13 anos com peso < 40 kg, insuficiência hepática ou uso concomitante de inibidores/indutores potentes do CYP3A4; ajustes de dose não devem ser feitos antes de atingir o estado de equilíbrio (aguardar pelo menos 7–14 dias após mudança de dose antes de novo ajuste, dado a meia-vida longa).  FDA + 1[7-8]
- Exames laboratoriais: hemograma completo, função renal, perfil lipídico (risco de hiperlipidemia) e pressão arterial devem ser monitorados regularmente.  Chest[9]
- Efeitos adversos: níveis > 15 µg/L associam-se a maior risco de trombocitopenia e hiperlipidemia, embora esses dados sejam extrapolados de população transplantada. No estudo de ALPS, o sirolimus foi geralmente bem tolerado com poucos efeitos colaterais.  Blood + 1[1][10]
- Em crianças pequenas/lactentes, a farmacocinética varia consideravelmente com a idade, exigindo doses proporcionalmente menores para atingir o mesmo alvo terapêutico, reforçando a necessidade de monitorização individualizada. *Pediatric Blood & Cancer*[11]

Não há recomendações padronizadas e universalmente aceitas para o manejo da ALPS; outras opções incluem corticosteroides, micofenolato mofetila, imunoglobulina IV e rituximabe, mas o sirolimus tem se destacado pelos resultados superiores e efeito poupador de esteroides, sendo hoje considerado por muitos especialistas como terapia de primeira linha

para pacientes que necessitam de tratamento crônico. Pediatric Blood & Cancer + 1[2-3]

Padronização no SUS

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2024

✓ Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 4, de 10 de janeiro de 2019 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria

✓ Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 1, de 05 de janeiro de 2021 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão em Transplante Renal

✓ Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 13, de 12 de agosto de 2021 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Linfangioleiomiomatose

O medicamento sirolimo está padronizado pelo Ministério da Saúde para **Imunossupressão no Transplante Renal – CID10 Z94.0, T86.1, Imunossupressão no Transplante Hepático em pediatria – CID10 Z94.4, T86.4 e Linfangioleiomiomatose – CID10 J84.8**, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), **nas apresentações de 1 mg e 2 mg (drágeas)**, sendo necessário o preenchimento dos critérios de inclusão definidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – PCDT da doença..

Para consultar quais documentos deverão ser apresentados para as solicitações de medicamentos do CEAF clique em Acesso ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF.

Cabe ao paciente a responsabilidade de buscar atendimento pela via administrativa por meio do CEAF e atender as exigências preconizadas no PCDT (exames, documentos, receita, termo de consentimento e

laudo médico, entre outros) para solicitação e possibilidade de deferimento do medicamento. Os documentos serão analisados por técnicos da SES/SC, e estando de acordo com o protocolo, os medicamentos serão liberados e posteriormente ficarão disponíveis para o paciente na sua respectiva unidade de saúde e serão entregues conforme o tempo previsto para cada tratamento.

Ampliação de uso

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC por meio do Relatório de Recomendação nº 200, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SCTIE/MS nº 3, de 14 de janeiro de 2016, tornou pública a decisão de **incorporar o uso dos imunossupressores (entre eles o sirolimo) em transplante pulmonar, com terapia de resgate** e conforme estabelecido em Protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Conforme informado, por meio eletrônico, pela Coordenação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT) em 28/05/2020, não há indicação de uso prevista em bula para o transplante pulmonar e cardíaco, além disso, não houve progresso junto à ANVISA quanto à autorização do uso off label de medicamentos analisados pela CONITEC e com recomendação favorável à incorporação ao SUS, conforme previsão expressa do art. 21, do Decreto nº 8077/2013. Dessa maneira, foram realizadas apenas as recomendações iniciais da CONITEC e postergadas as finais, no aguardo de solução administrava para a questão. Conforme a Portaria Conjunta nº 2, de 5 de janeiro de 2021 foi aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão no Transplante Cardíaco que excluiu o medicamento sirolimo do PCDT, pois o mesmo não tem indicação em bula para a imunossupressão no transplante cardíaco. Para o transplante pulmonar, ainda não há PCDT publicado.

Portanto, apesar da Portaria SCTIE/MS nº 3, de 14 de janeiro de 2016, o medicamento sirolimo como imunossupressor no transplante pulmonar, ainda não se encontra disponível para a população por meio do SUS.

A CONITEC, por meio do Relatório de Recomendação nº 1042, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SECTICS/MS nº 84, de 19 de outubro de 2025, tornou pública a decisão de **incorporar o sirolimo para o tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático durante a infância, conforme diretriz do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.**

Conforme determina o Art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias (180 dias) a partir da publicação da portaria. Este prazo se faz necessário para os trâmites operacionais:

- pactuação na Comissão Intergestores Tripartite (CIT) para definir qual ente vai custear a aquisição;
- elaboração ou atualização pela CONITEC de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para orientação de uso racional;
- publicação de código na tabela SIGTAP/SIA/SUS para que seja possível parametrizar o sistema que gerencia o CEAF;
- processo licitatório para aquisição;
- envio efetivo da tecnologia ao Estado.

Portanto, apesar da publicação da Portaria SECTICS/MS nº 84, de 19 de outubro de 2025, o sirolimo para o tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático durante a infância, ainda não se encontra disponível para a população por meio do SUS.

Diferença entre Linfangioleiomiomatose e Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS)

Linfangioleiomiomatose (LAM) e Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS) são doenças completamente distintas, sem relação fisiopatológica entre si — diferem em órgão-alvo, mecanismo genético, população afetada e apresentação clínica.

Na LAM, a apresentação clássica é pneumotórax espontâneo recorrente em mulher na quarta ou quinta décadas de vida, ou dispneia progressiva frequentemente confundida com asma/DPOC; o diagnóstico é firmado por TC de tórax com cistos difusos de paredes finas, associado a achados como esclerose tuberosa, angiomiolipoma, VEGF-D elevado ou quilotórax. A histopatologia mostra proliferação de células musculares lisas fusiformes atípicas nas paredes dos cistos pulmonares.

Já na ALPS, o defeito está na via extrínseca de apoptose linfocitária (mais frequentemente FAS), levando ao acúmulo de células T duplo-negativas e a linfadenopatia/esplenomegalia crônicas desde a infância, com citopenias autoimunes (frequentemente anemia hemolítica e trombocitopenia) e risco aumentado de linfoma de células B. Autoimmunity Reviews O diagnóstico baseia-se em critérios revisados do NIH (2009), incluindo linfoproliferação crônica não maligna, elevação de células T duplo-negativas e defeito funcional de apoptose in vitro. 🇧🇷 Blood + Em resumo, LAM é uma pneumopatia cística rara e progressiva ligada à via mTOR que afeta quase exclusivamente mulheres adultas, enquanto ALPS é uma imunodeficiência genética da apoptose que se manifesta na infância com linfoproliferação e autoimunidade — não há sobreposição fisiopatológica, epidemiológica ou terapêutica relevante entre as duas condições.

O sirolimo não está disponível no SUS para tratamento **da Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS)**

Tratamento da ALPS de acordo com literatura (dados compilados)

Sirolimus e micofenolato de mofetila (MMF) são as terapias poupadoras de corticoide mais bem estudadas e eficazes na ALPS, sendo considerados de primeira linha para pacientes que necessitam de tratamento crônico. Paediatric Drugs

Abordagem geral

- Fenótipos leves podem ser apenas observados ou tratados com cursos curtos e intermitentes de corticosteroides. Pediatric Blood & Cancer
- Corticosteroides e imunossupressores em geral não reduzem a linfadenopatia a longo prazo e ficam reservados para complicações graves de linfoproliferação (obstrução de vias aéreas, hiperesplenismo significativo) e/ou manifestações autoimunes. GeneReviews® [Internet]. Updated 2017 Aug 24.

Sirolimus (inibidor de mTOR)

- É o agente preferido para tratamento sustentado da linfoproliferação, com manutenção de remissão mesmo após interrupção. GeneReviews® [Internet]. Updated 2017 Aug 24.
- Em estudo prospectivo multiinstitucional, dose inicial de 2–2,5 mg/m² (máximo 4 mg/dia), com níveis-alvo de 5–15 ng/mL; todos os 12 pacientes com ALPS obtiveram resposta completa rápida e duradoura em citopenias autoimunes, linfadenopatia e esplenomegalia. Pediatric Blood & Cancer
- Induz apoptose de linfócitos anormais e aumenta Tregs, normalizando as células T duplo-negativas (DNT) — efeito não observado com outros agentes. European Journal of Haematology
- Toxicidades comuns: hipercolesterolemia, hipertensão e mucosite; requer monitorização de níveis séricos. European Journal of Haematology

Micofenolato de mofetila (MMF)

- É o imunossupressor mais estudado após corticosteroides; mais de 30 pacientes tratados, com >80% apresentando melhora mensurável da doença autoimune. *European Journal of Haematology*
- Não melhora consistentemente a linfoproliferação nem normaliza DNTs, e a resposta é frequentemente parcial. *European Journal of Haematology*
- Bem tolerado, mas pode causar diarreia e citopenias (principalmente neutropenia), exigindo acompanhamento. *European Journal of Haematology*

Outras opções

- Rituximab pode eliminar linfócitos B autorreativos, mas associa-se a hipogamaglobulinemia prolongada e maior risco de imunodeficiência comum variável (CVID); resposta geralmente transitória, o que faz alguns autores não recomendarem seu uso. *Pediatric Blood & Cancer* +
- Esplenectomia é reservada como último recurso para citopenias refratárias com risco de vida e/ou hiperesplenismo grave, devido ao alto risco de sepse pós-esplenectomia e recidiva de citopenias. *GeneReviews®* [Internet]. Updated 2017 Aug 24.
- Linfoma associado à ALPS é tratado com protocolos convencionais de quimioterapia. *GeneReviews®* [Internet]. Updated 2017 Aug 24.
- Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é o único tratamento curativo, reservado a fenótipos graves (ex.: ALPS-FAS por variantes bialélicas), citopenias autoimunes graves/refratárias, linfoma ou complicações de imunossupressão prolongada. *GeneReviews®* [Internet]. Updated 2017 Aug 24.
- Vacinação e profilaxia com penicilina são fortemente recomendadas em pacientes esplenectomizados. *GeneReviews®* [Internet]. Updated 2017 Aug 24. [

Não há recomendações padronizadas e universalmente estabelecidas para o manejo da ALPS; a escolha terapêutica é individualizada conforme gravidade e resposta. Autoimmunity Reviews.

Os objetivos do tratamento da ALPS são prevenir danos aos órgãos e controlar os sintomas. Seu médico monitorará sua contagem de glóbulos brancos e ficará atento ao inchaço do baço e dos linfonodos.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), também conhecido como transplante de medula óssea, é o único tratamento curativo para a **Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS)**, o **Sistema Único de Saúde (SUS)** o indica exclusivamente para casos graves e que não respondem aos medicamentos tradicionais.

IV – CONCLUSÕES:

- ✓ Sirolimus (Rapamune) é um tratamento eficaz e considerado de primeira linha para citopenias autoimunes e linfoproliferação refratárias na Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS), atuando por inibição de mTOR que induz apoptose seletiva das células T duplo-negativas (DNT) patológicas, poupando outras populações linfocitárias.
- ✓ **Sirolimus e micofenolato de mofetila (MMF) são as terapias poupadoras de corticoide mais bem estudadas e eficazes na ALPS**, sendo considerados de primeira linha para pacientes que necessitam de tratamento crônico
- ✓ A medicação (sirolimus) não está disponível no SUS para tratamento da Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS),
- ✓ A medicação **micofenolato de mofetila** não está disponível no SUS para tratamento da Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS)
- ✓ O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), também conhecido como transplante de medula óssea, é o único tratamento

curativo para a **Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS)**, e está disponível no **Sistema Único de Saúde (SUS)**

- ✓ Não há recomendações padronizadas e universalmente estabelecidas para o manejo da ALPS; a escolha terapêutica é individualizada conforme gravidade e resposta. Autoimmunity Reviews

V – REFERÊNCIAS:

1)Sirolimus Is Effective in Relapsed/Refractory Autoimmune Cytopenias: Results of a Prospective Multi-Institutional Trial.

 Blood. 2016. Bride KL, Vincent T, Smith-Whitley K, et al.

2)Diagnosis and management of chronic and refractory immune cytopenias in children, adolescents, and young adults.

Pediatric Blood & Cancer. 2018. Rotz SJ, Ware RE, Kumar A.**Review**

3)Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: A Disorder of Immune Dysregulation.

Autoimmunity Reviews. 2023. Paskiewicz A, Niu J, Chang C.**Review**

4)Rapid regression of lymphadenopathy upon rapamycin treatment in a child with autoimmune lymphoproliferative syndrome.

Pediatric Blood & Cancer. 2009. Janić MD, Brasanac CD, Janković JS, et al.**Case**

5)Effectiveness of Sirolimus for Early on-Set Autoimmune Cytopenias of Autoimmune Lymphoproliferative Immunodeficiencies.

Pediatric Allergy and Immunology : Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2025. Gu H, Shu Z, Chen Z, et al.**Recent**

6)Use of Sirolimus (Rapamycin) for Treatment of Cytopenias and Lymphoproliferation Linked to Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). Two Case Reports.

Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2017. Cayrol J, Garrido Colino C.**Case**

7)Sirolimus. FDA Drug Label.

 Food and Drug Administration. Updated date: 2026-03-26.

8)Sirolimus. FDA Drug Label.

 Food and Drug Administration. Updated date: 2025-05-27.

9)Monitoring of Nonsteroidal Immunosuppressive Drugs in Patients With Lung Disease and Lung Transplant Recipients: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.

 Chest. 2012. Baughman RP, Meyer KC, Nathanson I, et al.**Guideline**

10)Pharmacokinetic principles of dose adjustment of mTOR inhibitors in solid organ transplanted patients.

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2022. Hartinger JM, Ryšánek P, Slanař O, Šíma M.**Review**

11)Developmental pharmacokinetics of sirolimus: Implications for precision dosing in neonates and infants with complicated vascular anomalies.

Pediatric Blood & Cancer. 2017. Mizuno T, Fukuda T, Emoto C, et al.

VI – DATA: 21/08/2026

NATJUS - TJMG