

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Vara da Infância e da Juventude

COMARCA: Juiz de Fora

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2024.0005034

IDADE: 09 anos

Sexo: não informado

DOENÇA(S) INFORMADA(S): D18, Q27.9

PEDIDO DA AÇÃO: Rapamune® (sirolimo 1 mg)

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

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicitando parecer técnico que aborde o uso do sirolimo para a doença que acomete a criança, conforme laudo, podendo abordar, conforme o caso, a distribuição das competências dos entes públicos para o fornecimento e alternativas terapêuticas se existirem. **R.: Gentileza reportar-se às considerações abaixo.**

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de criança que apresenta malformação vascular congênita (tumor / lesão) com crescimento progressivo, obstruindo parcialmente a orofaringe e palato mole, ocasionando sintomas de obstrução respiratória, principalmente no período noturno.

Consta de forma genérica, que a criança apresenta risco cirúrgico e anestésico. Porém, não foram informados quais seriam os fatores de risco cirúrgico e anestésico aumentados.

Consta também que foram feitas tentativas de biópsias das lesões na Santa Casa de Juiz de Fora e no INCA, que porém, a criança apresentou severa hemorragia, sendo contraindicada a realização de novas tentativas de biópsias.

Há informação que previamente foi feita tentativa de manejo

farmacológico com o uso de propranolol, porém, sem resposta satisfatória. No momento atual foi prescrito o uso de Sirolimus 01 mg - 01 comprimido de 12 em 12 horas, por 12 meses. Há previsão de suspensão da medicação caso não ocorra resposta ou a criança evolua com toxicidade ao fármaco.

“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).

A CONITEC em dezembro/2020, emitiu parecer favorável para a incorporação do Sirolimo para o tratamento de linfangioleiomiomatose (LAM), através de protocolo específico. A proposta de protocolo de 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.

“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 tratamento de linfangioleiomiomatose (LAM), e profilaxia de rejeição de transplante renal (vide RENAME 2022). Os medicamentos disponibilizados através de protocolos, são fornecidos através do componente especializado de assistência farmacêutica, cuja responsabilidade / competência é do Ente Estadual.

O medicamento tem registro na ANVISA e indicação de bula para uso adulto e pediátrico na profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais; e para uso adulto (maiores de 18 anos), para o tratamento de pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM). O preço máximo para venda ao governo do sirolimo 01 mg / 60 drágeas, publicado em 01/01/2024, é de R\$ 2.523,22.

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 e quimioterapia citostática).

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 do caso em tela, e o fármaco não foi avaliado, dentro do contexto da indicação / finalidade terapêutica pretendida. A finalidade terapêutica prescrita é de caráter *off-label*, no entanto, essa é uma indicação utilizada na prática clínica assistencial, com potencial de beneficiar pacientes com malformações vasculares congênitas. O uso do sirolimo isolado ou combinado a outros tratamento tem se mostrado promissor, embora, mais estudos prospectivos ainda são necessários para definir as indicações, doses, tempo de tratamento, efeitos adversos e resposta terapêutica a ele e outros agentes.

Conforme o relatório apresentado, a criança apresenta complexa e extensa lesão em orofaringe, face e região cervical, com efeito obstrutivo. Não foram apresentadas informações que possibilitem identificar quais seriam os motivos / fatores de risco cirúrgico e anestésico mencionados no

relatório, não sendo possível afirmar a existência de contraindicação à realização de outras alternativas terapêuticas, tais como exemplo: cirurgia e escleroterapia.

Considerando que o uso do fármaco foi proposto por tempo limitado (12 meses) e condicionado à resposta satisfatória, ou suspensão na presença de toxicidade. Sugere-se a liberação temporária pelo período inicial de 06 (seis) meses, condicionada a apresentação de novo relatório médico sobre a resposta / evolução obtida frente ao uso do fármaco nesse período de seis meses, e sobre a possibilidade de adoção de intervenção cirúrgica futura adjuvante.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) RENAME 2022.
- 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) Parecer Técnico/SES/SJ/NATJUS-Federal nº 0349/2019. Secretaria de Estado de Saúde, Rio de Janeiro. Núcleo de Assessoria Técnica em Saúde.
- 4) Aspectos Intra e Extrabucais de Malformação Vascular Mista em Criança. Uningá Journal, v. 58, eUJ3719, 2021 – doi.org/10.46311/2318-0579.58.eUJ3719.
- 5 - 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.
- 6 - Issva.org [Internet]. Classificação das anomalias vasculares 2014. Disponível em: <http://www.issva.org/UserFiles/file/Classifications-2014-Final.pdf>
- 7 - 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.

8 - 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.

9 - 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.

10 - Bagrodia N, Defnet AM, Kandel JJ. Management of lymphatic malformations in children. *Curr Opin Pediatr* 2015, 27:356–363.

11 - 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.

12 - 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.

13 - 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.

14 - 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. Available from

V – DATA:

05/02/2024

NATJUS – TJMG