



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

### **NOTA TÉCNICA**

#### **IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

**SOLICITANTE:** MM. Juíza de Direito Dra Maria Isabela Freire Cardoso

**PROCESSO Nº.:** 0433180133772

**SECRETARIA:** 1ª UJ - 2º JD - JUIZADO ESPECIAL

**COMARCA:** Montes Claros

#### **I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**REQUERENTE:** M. A. S. A.

**IDADE:** 28 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento - Denosumabe subcutâneo semestralmente

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** D48.0

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Tratamento de Cisto aneurismático

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRM: 45.721 e 64.045

**NOTA TÉCNICA:** 2017.000619

**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:** Solicito informações acerca do medicamento pretendido, a patologia apresentada, bem como sobre o tratamento prescrito e a competência para o seu fornecimento.

#### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Dados do caso conforme documentos médicos datados de 03/04/2018, 04/04/2018 e 25/05/2018, trata-se de MASA, 28 anos, com quadro de lesão tumoral do tornozelo esquerdo e em ossos do tarso, diagnosticado como lesão angiomatosa: cisto aneurismático. Tratado inicialmente com infiltração local de corticoide na tentativa de diminuir a lesão, já que não há no SUS disponibilidade de calcitonina injetável. Apresentou melhora lenta, tímida, mas favorável, porém ainda apresenta limitação de marcha e das atividades diárias. Dada a ausência de terapia medicamentosa no SUS para esta condição, necessita do uso de Denosumabe, única droga que tem demonstrado eficácia nesta situação.

**O cisto ósseo aneurismático (COA) é uma lesão óssea benigna, lítica**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

**expansiva e hemorrágica**, descrita em 1942. Apesar de descrito há mais de 70 anos, a natureza (vascular, traumática e genética) e tratamento ideal dos COA permanecem incertos. **De natureza benigna**, a lesão **afeta principalmente pacientes nas duas primeiras décadas de vida**, sendo excepcional sua ocorrência aos 50 anos. **É um tumor raro** representando 1% dos tumores ósseos. Tem dois tipos distintos: o primário e secundário. O primário (70% das lesões) é frequente na população pediátrica. O secundário (30% dos casos) desenvolvem-se, principalmente, na população adulta e resultam de outras lesões ósseas pré-existentes: displasia fibrosa, hemangiomas, condroblastomas, osteoblastomas, osteossarcomas, ou tumores de células gigantes que é o mais comum. Os COA secundários são excêntricos, trabeculados e externamente vascularizados, manifestando na metáfises de ossos longos (fêmur, fíbula, tíbia).

**Embora benigno, o COA**, pode deixar **sequelas graves**, principalmente devido seu potencial osteolítico, como prejuízo do crescimento e acometimento neural necessitando ser diagnosticado e tratado precocemente. Apresenta **evolução altamente variável** com formas distintas (quiescentes, ativas e agressivas), que podem: resolver espontaneamente; regredir com o tratamento, ou tornar agressivo, destruindo totalmente a extremidade do osso, provocando fratura e gerando o receio de malignidade. A grande maioria resolve com o tratamento e casos de recidiva local são mais frequente em crianças. A transformação maligna é rara e geralmente se associa a irradiação prévia.

Clinicamente os COA são revelados por dor, às vezes por inchaço, e mais raramente pela fratura. Na coluna vertebral cursam com dor, torcicolo, escoliose, ou raramente com massa, fratura e sintomas neurológicos. Nas radiografias aparecem como lesões radiolúcentes na metáfise de ossos longos em posição excêntrica semelhantes a "bolha de sabão", formada pela erosão (osteólise) da córtex do osso originando cavidades císticas, de paredes finas e contornos internos bem definidos associadas a elevação do perióstio. A tomografia



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

computadorizada pode ser útil na identificação das margens do cisto, porém só a ressonância complementa o achado radiológico, permitindo identificar os septos finos dividindo o cisto e níveis de líquido-fluido em seu interior. A biópsia e o exame histológico são obrigatórios para confirmar o diagnóstico.

### **Nenhum tratamento, além da ressecção ampla, garante a cura do COA.**

Porém, os custos são grandes, com problemas de reconstrução, sequelas e complicações graves, o que demanda, a princípio, o uso de técnicas invasivas menos agressivas. Há várias opções de abordagem cirúrgica sendo a curetagem com enxerto ósseo ou a ressecção com reconstrução para lesões excêntricas as técnicas mais tradicionalmente usadas. A curetagem apresenta elevado índice de recorrência e geralmente envolve terapia adjuvante com esclero ou crioterapia na tentativa de reduzir a recorrência. A elevada recorrência da curetagem e alta morbidade associada ao tratamento cirúrgico têm incentivado a procura de tratamentos alternativos e minimamente invasivos. A radioterapia, a despeito de sua eficácia e uso como adjuvante a curetagem, foi abandonada devido ao risco de induzir a transformação maligna. Procedimentos de embolização por injeção de álcool, pó ósseo, calcitonina, corticóides ou embolização arterial selectiva têm sido descritos mas são altamente controversos. Escleroterapia com polidocanol tem demonstrado bons resultados, com taxas de sucesso entre os 58% e os 94%, alívio mais imediato da dor e melhor desfecho funcional em relação ao tratamento cirúrgico, porém não tem ainda aprovação para uso.

**Novos potenciais tratamentos têm sido descritos para o CAO como o uso da doxiciclina e o denosumabe.** Esses tratamentos são menos invasivos e, podem oferecer vantagens sobre as opções cirúrgicas. Baseiam-se na expressão de neoplasia clonal de translocação que envolve o gene *TRE17/ USP6*, originando um processo altamente destrutivo mediado por: supra-regulação da expressão do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e das metaloproteinases da matrix (MMP) indutoras do fator nuclear kB (NfκB); aumento da atividade



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

osteoclástica e bloqueio da maturação osteoblástica.

**A doxiciclina**, antibiótico do grupo das tetraciclinas com ação citotóxica direta no componente mesenquimatoso, é um agente multifactorial que inibe a produção de MMPs, a angiogênese e a função osteoclástica, assim como induz a apoptose osteoclástica e promove a regeneração osteoblástica, ações estas que podem intervir na alteração de expressão de neoplasia clonal. **Seu uso permite tanto a redução do componente lítico da lesão como promove a regeneração óssea, com reduzida taxa de recorrência, a eficácia superior a 90% e baixos índices de complicações.** O tratamento percutâneo com doxiciclina é um tratamento ambulatorial, minimamente invasivo de sucesso, sem risco significativo de complicações associadas, mas que apesar dos resultados animadores, **a literatura publicada até ao momento envolve pequeno número de pacientes, sendo importante a confirmação dos resultados** obtidos por estudos independentes.

**O denosumabe, é um anticorpo monoclonal humano (isotipolgG2)**, desenvolvido pela empresa Amgen Biotecnologia para o tratamento de: osteoporose; perda óssea induzida por tratamento de metástases ósseas, mieloma múltiplo e tumor de células gigantes de osso. **Atua ligando e inibindo o RANKL, consequentemente inibindo o recrutamento e ativação das células precursoras mieloides, assim como inibindo a atividade osteoclástica e reabsorção óssea.** O denosumabe não só exerce papel inibitório ao nível do RANKL, inibindo a osteoclastogênese, como também estimula a osteoblastogênese através da inibição do DKK1, um antagonista da via da WNT/ $\beta$ -catenina, determinante para a osteoblastogênese. **Estudos iniciais sustentam a hipótese de que seu uso representa uma opção terapêutica para os pacientes com COA** e, possivelmente, para outras neoplasias ósseas com populações significativas de células gigantes multinucleadas, revelando ser um fármaco promissor no tratamento dos COA. Tem os seguintes efeitos colaterais:



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

catarata, hipocalcemia, fratura femoral atípica, dor em extremidade, osteonecrose da mandíbula. **Os dados disponíveis demonstram que são necessárias investigações adicionais e estudos alargados para determinar seu verdadeiro potencial, assim como a segurança do seu uso principalmente na população pediátrica.**

Através do conhecimento da etiologia e mecanismos moleculares responsáveis pela COA, podem ser delineadas novas alternativas terapêuticas como o **uso de doxiciclina e denosumabe, oferecendo aos pacientes novas opções, novos tratamentos e uma nova esperança de cura. A capacidade de complementar ou substituir a cirurgia dessas drogas, agora está sendo examinada o que poderá afetar significativamente o algoritmo de tratamento dos tumores ósseos.** Pacientes com COA agressivos, recorrentes, irressecáveis ou em localizações de difícil acesso cirúrgico deparam-se, agora, com a possibilidade de novos tratamentos viáveis associados a baixa morbidade. **No entanto, são necessários estudos mais extensos antes de se poder tirar conclusões firmes a respeito dos reais benefícios destas drogas, pois a qualidade geral da literatura é muito baixa, com poucos estudos prospectivos multicêntricos** sendo fundamental a estreita colaboração entre diferentes especialistas para o avanço das pesquisas.

**Conclusão:** No caso em tela, é importante ressaltar que se trata de jovem com um tumor raro **ACO, benígno em terapêutica com injeção com corticoide apresentando alguma melhora.**

**Nenhum tratamento, além da ressecção ampla, garante a cura do COA,** mas ao custo de problemas de reconstrução, sequelas e complicações graves. Novas alternativas terapêuticas como o **uso denosumabe** podem ser delineadas, através do conhecimento da etiologia e mecanismos moleculares responsáveis por estas lesões. **Porém literatura médica científica, até o presente momento,**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

**não tem um consenso para a indicação do Denosumabe, no tratamento do ACO, uma vez que a maioria dos dados existentes ainda está surgindo e pesquisas adicionais são necessárias.**

### **IV – REFERÊNCIAS:**

1. Rigollino AV, Fernando TS, Tanaka MH, Souza MM. Tumor de células gigantes localmente avançado ao nível do joelho: tratamento e revisão da literatura. **Rev Bras Ortop.** 2017; 52 (4):473–8. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/2B2B62DC4AF87B5A99AB831E2222E0CD204EF910C7520D9A881A36FC8975091B2AB401D022214FD2AD5554D18085221>.
2. Mascard E, Gomez-Brouchet A, Lambot K. Bone cysts: Unicameral and aneurysmal bone cyst. **Orthopa Traumatol Surg Res.** 2015; 101(1 Supl):S119-27. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877056814003338?via%3Dihub>.
3. Charest-Morin R, Boriani S, Fisher CG, Patel SR, Kawahara N, Mendel E, Bettegowda C Rhines LD. Benign Tumors of the Spine: Has New Chemotherapy and Interventional Radiology Changed the Treatment Paradigm? **Spine (Phila Pa 1976).** 2016; 41(Suppl 20):S178-S185. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/27488295>.
4. Hakima DN, Pelly T, Kulendran M, Caris JA. Benign tumours of the bone: A review. **Journal of Bone Oncology.** 2015; 4:37–41. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4620948/>.
5. Denosumab: a potential new and innovative treatment option for aneurysmal bone cysts. Lang T, Stehling C, Fröhlich B, Klinenhöfer M, Kunkel P, Schnerppeheirr R, Escherich G, Gosheger G, Harges J, Jürgens H, Schulte TL. **Eur Spine J.** 2013; 22(6): 1417–22 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3620948/>.



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

[gov/pmc/articles/PMC3676549/](http://gov/pmc/articles/PMC3676549/).

### **V – DATA:**

26/07/2018

NATJUS - TJMG