



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juíza de Direito Dra. Simone Torres Pedroso

PROCESSO Nº.: 027200033846

SECRETARIA: Vara da Infância da Juventude e VEP

COMARCA: Betim

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: H. A. R. S.

IDADE: 15 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento SIRULIMUS 1MG

DOENÇA(S) INFORMADA(S): Z 94.1

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica substituta à opção terapêutica disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 13. 663

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.000 1800

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Informações técnicas acerca dos procedimentos disponibilizados para o caso como o dos presentes autos

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Conforme dados de relatórios médicos datado 03/02 e 21/02/2020 de trata-se de HARS, **15 anos, submetido a transplante cardíaco ortotópico bivocal em 17/05/2015**, devido a **cardiomiopatia dilatada severa. Evoluiu com rejeição aguda grau 1R (leve a baixo grau)**. Em **acompanhamento com cardiologista trimestral. Em uso de imunossupressores acrolimo e micofenolato de mofetila. Necessita da associação de sirulimus 01 vez ao dia contínuo e por tempo indeterminado, visando a diminuição do risco de doença coronária do enxerto.**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

O transplante cardíaco (TC) é atualmente a abordagem cirúrgica definitiva padrão-ouro no tratamento da insuficiência cardíaca refratária, situação na qual o paciente apresenta grande limitação funcional e elevada mortalidade. Na avaliação pré transplante tanto dados subjetivos (classe funcional) quanto objetivos (exame físico e complementares) devem ser compilados para melhorar a acurácia da indicação. Pacientes que mantêm classe funcional III e IV, internações recorrentes e apresentam marcadores de mau prognóstico a despeito de otimização terapêutica medicamentosa e cirúrgica devem ser considerados para TC. Assim indicações e contraindicações bem estabelecidas, diagnóstico e tratamento de rejeição com protocolos definidos de imunossupressão, determinam resultados muito favoráveis dos TC. Entre as causas específicas de mortalidade e morbidade durante o seguimento dos pacientes transplantados, cita-se na literatura, mortalidade de 6 a 36% e morbidade de 09 até 75% por rejeição aguda ou crônica, vasculopatias e reações imunológicas contra o órgão transplantado. Dentre as complicações precoces que podem impactar a sobrevida, destacamos a disfunção primária do enxerto, a disfunção do ventrículo direito (VD), rejeição e infecções; já as complicações tardias incluem a doença vascular do enxerto (DVE) e as neoplasias. A disfunção primária do enxerto é a principal causa de mortalidade precoce após o TC, correspondendo a 36% dos óbitos nos primeiros 30 dias. A disfunção de VD secundária a hipertensão pulmonar é uma das situações mais preocupantes pós TC e responsável por até 50% das complicações cardíacas e quase 20% dos óbitos no pós-operatório recente. As complicações infecciosas, juntamente da disfunção primária do enxerto, estão entre as principais causas de mortalidade nos 3 primeiros anos após transplante, correspondendo a 12% dos óbitos nos primeiros 30



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

dias e 29% entre 1 mês e 1 ano. Dentre suas etiologias, merecem destaque as infecções por agentes oportunistas, decorrentes da imunossupressão utilizada. **A rejeição do transplante** ainda é um problema atual que perdura por anos. Classicamente **há 3 tipos principal de rejeição hiperaguda, celular e humoral ou mediada por anticorpos**, sendo a biópsia endomiocárdica o padrão-ouro para seu diagnóstico correto e precoce.

A rejeição aguda celular é a mais frequente e caracteriza-se pela presença de células inflamatórias no miocárdio, sendo classificada em quatro graus. Tanto o grau 2R quanto o 3R requerem tratamento imunossupressor adicional, pulsoterapia com corticosteroide e, na presença de instabilidade hemodinâmica, caracterizada por sintomas de IC e disfunção ventricular ao ecocardiograma, associação de anticorpos antilinfócitos (timoglobulina).

O desenvolvimento dos transplantes foi baseado no uso de imunossupressores que possibilitaram a tolerância dos receptores aos órgãos transplantados. O principal objetivo do uso da terapia de imunossupressão é a modulação seletiva da resposta imunológica do receptor para prevenir a rejeição e aumentar a sobrevida do enxerto e dos pacientes e, ao mesmo tempo, minimizar a toxicidade associada aos agentes imunossupressores, principalmente em relação às complicações infecciosas e neoplásicas permitindo o bom funcionamento do órgão transplantado. O uso da ciclosporina tem grande parte do crédito neste desenvolvimento e ainda permanece, só ou associada a outros fármacos, a terapia imunossupressora pós-TC disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). O esquema tríplice, incluindo corticosteroide, inibidor de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e antiproliferativo (micofenolato), continua sendo utilizado de maneira rotineira na maioria dos serviços e referendado pelas diretrizes.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Estudos comparando ciclosporina e tacrolimus demonstraram resultados semelhantes de sobrevida, incluindo incidência de rejeição e doença vascular do enxerto (DVE), porém com menor incidência de rejeição com tacrolimus. O micofenolato é o antiproliferativo de escolha no TC em associação aos inibidores de calcineurina e corticosteroides. Drogas inibidores inibidores mammalian target of rapamycin inhibitors (mTOR), sirolimus e o everolimus demonstram redução na incidência e diminuição da progressão da DVE, melhora/preservação da função renal nos esquemas de retirada/redução de ciclosporina, e redução de neoplasias e de infecções virais.

A DVE está entre as principais causas de morte após o primeiro ano de TC e é o fator de limitação mais importante na sobrevida a longo prazo ao lado das neoplasias, sendo sua incidência de 8% no primeiro ano, 30% em 5 anos e 50% em 10 anos. Essa doença, de natureza aterosclerótica, é uma complicação insidiosa, de progressão acelerada, caracterizada por inflamação perivascular persistente e hiperplasia intimal, e tem manifestações clínicas semelhantes às da doença coronária, como arritmia, infarto do miocárdio, IC e morte súbita. Apresenta tratamento clínico limitado, sendo o retransplante a única opção terapêutica definitiva. Uma vez instalada, por seu caráter obliterativo difuso, o tratamento da DVE permanece muito limitado e com pouco impacto. Esforços para sua prevenção, desse modo, são necessários e de extrema importância. Após o transplante, a prevenção primária deve incluir otimização da terapêutica de imunossupressão; controle rigoroso principalmente dos fatores de risco cardiovasculares mais comuns (hipertensão, diabetes, obesidade, tabagismo e sedentarismo), e estratégias para prevenção da infecção



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

pelo CMV. Preconiza-se o uso de estatina e diltiazem já no transplante inicial como estratégia para redução de incidência e progressão de DVE.

Os inibidores mTOR, devido ao potente efeito antiproliferativo, inclusive de células musculares lisas, demonstraram, em estudos randomizados, redução na incidência e evolução da DVE pós-TC e têm sido preconizados quando se estabelece o diagnóstico. O Sirolimus é um imunossupressor derivado hidroxietil da rapamicina, que, diferentemente de outros imunossupressores, inibe a proliferação celular e a produção de anticorpos. O sirolimus liga-se a uma proteína chamada mTOR, inibindo sua atividade, e assim suprimindo a proliferação de células. Suas ações, anti-inflamatória e anti-fibrose, evidenciadas em estudos experimentais e clínicos, permitiriam resgatar ou evitar vasculopatias, sobretudo coronariana e renal. Estes efeitos resultantes favoreceram sua inclusão para uso em combinação com doses reduzidas da imunossupressão de base.

No SUS as drogas imunossupressores (everolimo, sirolimus e tacrolimo) tiveram a recomendação de incorporação em transplantes cardíacos pela CONITEC em 2015. Estão incluídas na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo disponíveis por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Conclusão: trata-se de adolescente de 15 anos, submetido a transplante cardíaco ortotópico bivocal em 17/05/2015, devido a cardiomiopatia dilatada severa, em acompanhamento com cardiológico trimestral. Apresentou rejeição aguda grau 1R. Em uso de imunossupressores acrolimo e micofenolato de mofetila, necessitando da associação de sirolimus 01 vez ao dia contínuo, por tempo indeterminado, para diminuir o risco de doença coronária do enxerto.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

O TC é atualmente a abordagem cirúrgica definitiva padrão-ouro no tratamento da insuficiência cardíaca refratária, situação na qual o paciente apresenta grande limitação funcional e elevada mortalidade. Com indicações e contra-indicações bem estabelecidas em protocolos definidos os resultados do TC tem sido muito favoráveis.

Das causas específicas de mortalidade e morbidade que variam de 6 a 75% durante o seguimento dos pacientes transplantados, cita-se a rejeição aguda e crônica, vasculopatias e reações imunológicas contra o órgão transplantado. Assim faz-se necessário o tratamento com imunossupressão, cujo objetivo é a modulação seletiva da resposta imunológica do receptor para prevenir a rejeição e aumentar a sobrevida do enxerto e dos pacientes e, ao mesmo tempo, minimizar a toxicidade associada destes agentes.

O esquema tríplice, incluindo corticosteroide, inibidor de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e antiproliferativo (micofenolato), continua sendo utilizado de maneira rotineira na maioria dos serviços e referendado pelas diretrizes. As drogas inibidores mTOR, sirolimus e o everolimus demonstram redução na incidência e diminuição da progressão da DVE, melhora/preservação da função renal nos esquemas de retirada/redução de ciclosporina, e redução de neoplasias e de infecções virais. A DVE, doença, de natureza aterosclerótica, está entre as principais causas de morte após o primeiro ano de TC e é o fator de limitação mais importante na sobrevida a longo prazo com incidência de 8% no primeiro ano, 30% em 5 anos e 50% em 10 anos..Esforços para sua prevenção, desse modo, são necessários e de extrema importância. Essas drogas, devido ao potente efeito antiproliferativo, inclusive de células musculares lisas, demonstraram, em estudos randomizados, redução na incidência e evolução da DVE pós-TC e têm sido



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

preconizados quando se estabelece o diagnóstico. No SUS as drogas imunossupressores (everolimo, sirolimus e tacrolimo) tiveram para o TC sua incorporação pela CONITEC em 2015, estando incluídas na RENAME e disponíveis por meios por meio CEAF.

IV - REFERÊNCIAS:

1. Mangini S, Alves BR, Silvestre OM, Pires PV, Pires LJT, Curiati MNC, Bacal F. Transplante cardíaco: revisão. **Einstein**. 2015;13(2):310-8. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/eins/v13n2/pt_1679-4508-eins-13-2-0310.pdf.

2. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação - CONITEC. Relatório de recomendação no 175 Setembro 2015. Everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão em transplante cardíaco. Brasília, 2015. 79p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Imunossupressores_TransplanteCardiaco_final.pdf.

3. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2020. Brasília, 2019. 217p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Imunossupressores_TransplanteCardiaco_final.pdf.

V - DATA:

29/04/2020 NATJUS - TJMG