



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. Juiz de Direito Dr. Francisco Lacerda de Figueiredo

PROCESSO Nº.: 50058536320198130433

SECRETARIA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

COMARCA: Varginha

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: M. S. S.

IDADE: 54 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Sorafenibe 400 mg de 12/12 horas

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 73

FINALIDADE / INDICAÇÃO: tratamento do carcinoma insular e papilífero avançado de tireóide

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM: 31.551, 31.675 e 33.377

NOTA TÉCNICA: 2019.0001240

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Solicito notas técnicas sobre o medicamento Sorafenibe 400 mg de 12/12 horas, por via oral, de uso contínuo (120 comprimidos por mês) para tratamento de paciente diagnosticada com, inicialmente, Carcinoma insular e papilar de tireoide, a doença evoluiu com recidiva cervical, sendo submetida a esvaziamento cervical esquerdo, seguido de iodoterapia e radioterapia cervical externa. Depois, evoluiu com doença agressiva com metástases hepáticas e pulmonares.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme relatórios e receita médica de 22/06/2014 05/04/2019, 15/04/2019 respectivamente, associado a laudos de exames de



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

seguimento, trata-se de MSS, **54 anos com diagnóstico de carcinoma insular e papilar de tireóide** (langhans “Wuchernde Struma”), em **2010**. Submetida à **tireoidectomia** em agosto de 2010, seguida de **iodoterapia**. Em **seguimento clínico**, de imagem **evidenciou recidiva cervical em 2014**, sendo realizada cirurgia de **esvaziamento cervical esquerdo, seguida de iodoterapia e radioterapia cervical externa com 5.040 cGy**. No controle oncológico de **2016**, **demonstrando doença agressiva com metástases hepáticas e pulmonares** sendo considerada refratária à iodoterapia. Cursa com **evolução documentada, progressiva das metástases apresentando repercussões clínicas**, sendo indicado o **tratamento com inibidores de tirosina quinase: Sorafenibe 400mg de 12/12h, por via oral, contínuo até a progressão da doença ou toxicidade limitante, medicamento esse não disponível e sem substitutos no SUS e não coberto pela APAC**.

O Carcinoma Diferenciado da Tireoide (**CDT**) é a **neoplasia maligna endócrina de maior prevalência no mundo, que inclui o carcinoma (CA) papilífero**, principal representante desta categoria, o folicular e o de células de Hürthle. **A associação de carcinoma papilar e folicular ocorrem em 80% dos tumores de tireoide tornando a doença mais agressiva**. É mais comuns em mulheres jovens do que em homens e está associado a com história de irradiação prévia da cabeça e pescoço, de câncer em parentes de primeiro grau, ou com síndromes familiares (CA papilífero familiar, síndrome de Gardner, polipose familiar, entre outras).

Clinicamente manifesta-se como achado de **nódulo isolado, firme, não doloroso à palpação ou ultrassonografia (US) cervical**. Entretanto, pode apresenta-se como nódulo multinodular. Geralmente seu **crescimento é lento, com sintomas confinados a região cervical por anos, como no Ca papilífero**. Na forma mais agressiva, do adulto com mais de 45 anos e da **associação CA papilífero CA folicular, é frequente a presença de sinais de**



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

invasão loco regional (linfadenomegalia cervical, rouquidão) e **metástases a distância** (pulmões e fígado).

Todo nódulo tireoidiano tem de ser investigado para estabelecer o risco de câncer por métodos que acurados, precisos, seguros e custo-efetivos. Assim deve ser realizada, **obrigatoriamente** a realização de **dosagem de hormônio tireotrófico (TSH), captação e cintilografia com radioisótopo para investigar a possibilidade de hiperfunção tireoidiana, US com punção biopsia por agulha fina (PAAF) para citologia, tomografia ou ressonância cervical, torácica e abdominal para identificação de metástases a distância.** O **US** é o método de escolha para a avaliação dos nódulos tireoideanos, com **sensibilidade de quase 100%**, sendo superior aos outros métodos de imagem. **A PAAF** é um método efetivo na **identificação de pacientes candidatos à cirurgia com suspeita de presença de malignidade.** Esses dois exames são muito importantes para definição da conduta em relação ao nódulo tireoidiano.

O tratamento clássico do CDT é a tireoidectomia seguida do uso de iodo radioativo, nos casos selecionados. A opção cirúrgica **deve** levar em conta não somente a **remoção do tumor primário e de suas metástases loco-regionais**, como também **reduzir a morbidade do procedimento.** De acordo com as tendências atuais e os consensos, as condutas cirúrgicas devem também, basear-se nos fatores prognósticos de mortalidade e recorrência. A base teórica que apoia as **intervenções cirúrgicas mais extensas fundamenta-se no fato de que os tumores papilares são, geralmente, multifocais e bilaterais, além de permitirem a ablação com iodo radioativo e o monitoramento por meio da dosagem de tireoglobulina.** A tireoidectomia total e lobectomia, quando realizadas por cirurgiões experientes, não mostram diferenças comparativas em relação à morbidade, porém a **tireoidectomia total está indicada nos CA papilífero/folicular, adultos maiores de 45 anos e tumores maiores que 1cm de diâmetro.** A presença de linfonodos cervicais



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

acometidos no carcinoma papilífero da tireoide é freqüente, variando entre 20% a 50% dos casos e pode estar presente mesmo nos tumores menores que 1 cm. Existem controvérsias quanto à indicação da abordagem de esvaziamento cervical do compartimento central, isto é, se este deve sempre ser abordado profilaticamente, principalmente nos adultos maiores de 45 anos ou apenas quando existem evidências de acometimento linfonodal. Os dados atuais são insuficientes quanto à comprovação de benefício da dissecação profilática do nível central em diminuir a persistência ou recorrência da neoplasia, devido às limitações dos estudos existentes e os resultados conflitantes. **O esvaziamento linfático dos compartimentos central e laterais (níveis II, ao V) é obrigatório nos pacientes com metástases linfáticas evidentes, pois reduz o risco de recorrência e possível mortalidade. A radioiodoterapia (RIT) deve ser considerada nos pacientes de alto risco, com doença residual local ou com metástase(s) à distância iodocaptante. A RIT tem duas finalidades:**

- **radioablação** com atividades de 1.100 a 3.700 MBq (30 a 100 mCi) é utilizada após a tireoidectomia total, com o objetivo de destruir tecido tireoidiano remanescente, em geral tecido normal, e facilitar o acompanhamento com a dosagem de tireoglobulina sérica;
- **terapêutica** que utiliza atividades acima de 3.700 MBq (100 mCi), visando além da destruição do tecido remanescente, eliminar micrometástases loco-regionais e metástases à distância. Nos casos de doença residual macroscópica evidente ou de metástases à distância, a RIT se relaciona de maneira significativa com benefício na morbimortalidade.

Conforme a Associação Britânica de Tireoide, a radioterapia externa estaria indicada nos pacientes com idade superior a 45 anos, que apresentem extensão extratireoidiana volumosa à cirurgia, pacientes com tumor residual e pouca resposta à RIT e em pacientes acima de 60 anos, com doença extensa e grande disseminação linfonodal, mesmo sem evidência



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

de doença macroscópica. É necessária uma seleção criteriosa dos pacientes de alto risco, para assegurar que os benefícios em reduzir a recorrência sejam superiores à toxicidade consequente à radioterapia externa. Outras indicações da radioterapia externa seriam na(s) metástase(s) óssea(s) dolorosa(s), em que o alívio da dor é o maior benefício obtido, e metástase(s) em área(s) crítica(s) ou sujeita(s) a fratura ou fenômeno compressivo, em que a cirurgia não é possível. São exemplos destas lesões as que acometem o sistema nervoso central, vértebra, linfonodo subcarinal ou pelve.

O tratamento na doença metastática deve ser individualizado, uma vez que não há cura para esses casos. Terapias paliativas que incluem cirurgias, embolização de metástases hepáticas, radioterapia e quimioterapia são descritas. A radioterapia externa pode ser indicada em casos inoperáveis. Doentes sintomáticos e sem possibilidade de serem submetidos à cirurgia ou radioterapia devem ser considerados candidatos à terapia sistêmica. A quimioterapia antineoplásica pode ser empregada como uma medida paliativa para 25% dos casos sintomáticos de CDT recorrente inoperável ou metastático, padrão folicular ou misto, que não concentram Iodo. A quimioterapia emergiu como intervenção eficaz na doença progressiva, apesar de ainda não existirem protocolos formais para tal. O uso de combinações de doxorubicina, dacarbazina e estreptozotocina e o uso isolado de ciclofosfamida, vincristina, cisplatina e bleomicina apresentaram resultados limitados. A quimioterapia oral com inibidores tirosina-quinases (TKI), nos casos CDT refratário a iodo radioativo, é uma opção para controle da progressão da doença e melhoria da qualidade de vida dos pacientes, porém não há dados concretos sobre o impacto na sobrevida global (SG). Os TKI, inclui o sorafenibe, atuam na angiogênese e proliferação celular, interagindo com o receptor quinase em algumas de suas vias ou diretamente no núcleo celular.



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

O prognóstico da CDT é geralmente favorável, a despeito de 40% dos casos apresentarem metástases linfáticas ao diagnóstico. Esse fato determina consequências como altas taxas de recidiva loco-regional, aumento da incidência de retratamento, alta morbidade, potencial redução da qualidade de vida e possível redução na sobrevida. Nos pacientes que desenvolvem resistência à RIT, a sobrevida média de 3 anos.

O sorafenibe, tosilato de sorafenibe (Nexavar®), é um medicamento antineoplásico administrado por via oral, que atua angiogênese e proliferação celular, interagindo com o receptor quinase e no fator de crescimento do endotélio (VEGF) bloqueando a formação de novos vasos sanguíneos, que os tumores precisam para crescer. Também têm como alvo algumas das proteínas produzidas pelas células cancerígenas, que normalmente ajudam o tumor a crescer, reduzindo assim o aumento de células cancerígenas no organismo. Foi aprovado em novembro de 2017, por apresentar boa tolerância e resultados estatisticamente significativos no controle do câncer pela ANVISA para o tratamento de tipos específicos de câncer: nos rins que não tenha respondido ao tratamento prévio com alfainterferona ou interleucina-2 ou que não pudesse receber tal terapia; no fígado que não possa ser removido com cirurgia; da tireoide CDT: papilífero, folicular, célula de Hurthle, localmente avançado ou metastático, progressivo, que não responde à terapia com iodo radioativo. Estudos demonstraram que esse medicamento bloqueia o crescimento do tumor por um tempo, quando administrados a pacientes com CDT (papilífero, folicular e cânceres de tireoide pouco diferenciados), que não respondem mais ao tratamento com iodo radioativo. Tal resposta é considerada parcial e ocorre em 40% dos casos nos quais a média de progressão livre de doença fica em torno de 18 meses. Vale ressaltar que esse medicamento, não só causa sérios efeitos adversos sendo desejado um equilíbrio bem ajustado



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

entre eficácia e efeitos adversos, quando ainda não há clareza quanto ao seu impacto na SG, portanto, mais estudos são necessários. Em relação ao seu uso para o CDT no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica (PCDT) do Carcinoma da Tireóide, foi considerado seu uso como experimental, e seu emprego fora de ensaios clínicos, não recomendado até que estudos comparativos (fase III) demonstrem sua segurança e eficácia. Visto não haver evidência de claro benefício global em termos de sobrevida, o Ministério da Saúde não recomenda o uso do sorafenibe para pacientes com CDT. Quando houver evidências suficientes para serem analisadas, deverá ser submetidos à CONITEC para esta indicação. O SUS disponibiliza nesses casos a cirurgia, RIT, radioterapia externa e quimioterapia sistêmica para pacientes com CDT na sua forma avançada.

Conclusão: O paciente apresenta **diagnóstico de**

O CDT é a neoplasia maligna endócrina de maior prevalência no mundo, com destaque para o tipo papilífero. Seu tratamento clássico é a tireoidectomia seguida da RIT em casos selecionados. O prognóstico em geral é bom, mas pacientes com metástases linfáticas que desenvolvem resistência à RIT, a sobrevida média de 3 anos. Nesta condição não há tratamento curativo, mas existem alternativas paliativas que resultem no controle da doença e impacto na sobrevida geral. O tratamento na doença metastática deve ser individualizado com terapias paliativas incluindo cirurgias, embolização de metástases hepáticas, radio e quimioterapia. A radioterapia externa pode ser indicada em casos inoperáveis. Doentes sintomáticos e sem possibilidade de serem submetidos à cirurgia ou radioterapia são considerados candidatos à terapia sistêmica, empregada como medida paliativa para 25% dos casos sintomáticos de CDT recorrente inoperável ou metastático, padrão folicular ou misto, que não



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

concentram lodo, mas ainda não há protocolos formais para tal.

A quimioterapia oral com TKI, como o sorafenibe, nos casos CDT refratário a RIT, é uma opção para controle da progressão da doença e melhoria da qualidade de vida dos pacientes, porém não há dados concretos sobre o impacto SG. Tal resposta é considerada parcial e ocorre em 40% dos casos nos quais a média de progressão livre de doença fica em torno de 18 meses. O sorafenibe foi aprovado pela ANVISA em 2017 para o tratamento de CDT. Vale ressaltar que esse medicamento, não só causa sérios efeitos adversos sendo desejado um equilíbrio bem ajustado entre eficácia e efeitos adversos, quando ainda não há clareza quanto ao seu impacto na SG, portanto, mais estudos são necessários.

Conforme PCDT do carcinoma de tireóide o SUS considera seu uso como experimental, e seu emprego na prática clínica não recomendado até que estudos comparativos (fase III) demonstrem sua segurança e eficácia, visto não haver evidência de claro benefício global em termos de sobrevivência. O SUS disponibiliza cirurgia, RIT, radioterapia externa e quimioterapia sistêmica para pacientes com CDT na sua forma avançada.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 7 de 03 de Janeiro de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma Diferenciado da Tireoide. Brasília, 2014. 35p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_CarcinomaTireoide.pdf
- 2) Papadaxis MA & Mcphee SJ. **Currents Medical Diagnosis & Treatment** 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.
- 3) Pitola F. Response to sorafenib treatment in advanced metastatic thyroid cancer. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2014; 58(1): 37-41 Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v58n1/0004-2730-abem-58-1-0037.pdf>



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

- 4) Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. **Lancet**. 2014; 384(9940); 319- 28. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01050813/full?highlightAbstract=withdrawn%7Cancer%7Csorafenib%7Cthyroid>.
- 5) Laursen R, M De Wehland, Kopp S, Pietsch J, M Infante, Grosse J, Grimm D. Effects and role of multikinase inhibitors in thyroid cancer. **Current pharmaceutical design**. 2016; 22(39): 5915- 26. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01299012/full?highlightabstract=withdrawn%7Cancer%7Csorafenib%7Cthyroid>.
- 6) Blair HA, Plosker GL. Sorafenib: a review of its use in patients with radioactive iodine-refractory, metastatic differentiated thyroid carcinoma. **Targeted oncology**. 2015; 10(1): 171- 8. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01078940/full?highlightAbstract=withdrawn%7Cancer%7Csorafenib%7Cthyroid>

V – DATA:

21/10/2019

NATJUS – TJMG