

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Eliseu Silva Leite Fonseca

PROCESSO N.º: 50269614620228130433

CÂMARA/VARA: Infância e Juventude

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: LEPD

IDADE: 10 meses

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 49.9, Hemangioendotelioma Kaposiforme e Síndrome Kasabach Merritt

PEDIDO DA AÇÃO: Rapamune® (Sirolimo 1 mg)

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

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 57920

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0003228

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

a) os medicamentos/insumos/equipamentos possuem registro na ANVISA?

R.: Sim, para finalidades terapêuticas distintas da requerida. Gentileza reportar-se às demais considerações abaixo.

b) os medicamentos/insumos/equipamentos encontram-se inclusos em listas do SUS?

R.: Sim, para finalidades terapêuticas distintas da requerida. Gentileza reportar-se às demais considerações abaixo.

c) os medicamentos/insumos/equipamentos ora vindicados, a despeito de serem registrados na ANVISA e encontrarem-se incluídos nas listas do SUS, encontram previsão para o quadro da parte requerente? **R.: Sim.**

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico clínico de hemangioendotelioma Kaposiforme associado à Síndrome Kasabach-Merritt com coagulopatia de consumo, ocasionando contraindicação à realização de biópsia.

Consta que a partir de 29/08/2022 foi iniciado tratamento com o uso de Sirolimo na dose de 0,25 mg de 12 em 12 horas, em virtude de ausência de resposta satisfatória com o tratamento previamente instituído com o uso de prednisolona 2mg/Kg/dia e vincristina 0,05 mg/Kg/dose semanalmente, por seis semanas.

Consta que após a instituição do tratamento pleiteado foi observada melhora da lesão e redução da necessidade de infusão de hemocomponentes, estando o paciente com previsão de alta para continuidade do tratamento em regime ambulatorial após estabilização.

Hemangiomas são lesões vasculares congênitas comuns em recém-nascidos e nas crianças. São geralmente benignos e regredem espontaneamente, porém, existem diversas variantes histológicas e clínicas.

Algumas variantes podem apresentar rápido crescimento após o nascimento (chamada fase proliferativa), a qual pode estender-se até os 18 meses. Frequentemente, após essa fase a grande maioria tende a involução, podendo desaparecer por completo sem deixar sequelas, em torno dos 5 a 8 anos de idade. As lesões de comportamento agressivo são raras.

Entre as possíveis complicações incluem-se: as complicações inerentes ao tamanho e à localização da lesão, ao envolvimento de órgãos vitais, à coagulopatia concomitante, à ulceração, ao sangramento, à infecção, entre outras.

O **hemangioendotelioma kaposiforme** é um tumor vascular raro da criança. É um tumor que desenvolve-se como lesão única na pele, geralmente no tronco ou nas extremidades. O tumor teve suas características anatomoclínicas delineadas em época relativamente recente. Possui características histológicas benignas, porém, com comportamento invasivo com proliferação local e frequentemente agressão vascular. Apresenta semelhanças com o sarcoma de Kaposi, mas metástases à distância não são relatadas.

A associação com proliferação do sistema linfático é comum e tem forte associação com a síndrome de Kasabach-Merritt. A síndrome de **Kasabach-**

Merritt é uma associação de hemangioma capilar proliferativo extenso e trombocitopenia. Ocorre sequestro de plaquetas e rápido consumo de fibrinogênio, levando à coagulopatia trombocitopênica, cursando com anemia grave e quadros de sangramento, com potencial de letalidade na ausência de intervenção.

O manejo dos hemangiomas / tumores vasculares depende da análise de diversas variáveis, essencialmente se são superficiais ou se envolvem vísceras. A condução terapêutica exige abordagem multidisciplinar, visando a preservação funcional e estética da área corporal atingida, com a melhor qualidade de vida possível.

A presença de lesões de grande volume, de aspecto multiloculado, e/ou de localização anatômica próxima a estruturas nobres (como nervos, veias e artérias), inicialmente inviabilizam / contraídicam o manejo primário através de escleroterapia ou ressecção cirúrgica da lesão. Na presença desses fatores complicadores, a primeira linha de tratamento indicada é clínica.

O tratamento clínico consiste no uso de medicamentos e medidas de suporte. Havendo trombocitopenia, o uso de corticoides em altas doses (prednisona e dexametasona) consiste na primeira opção de tratamento medicamentoso, além das transfusões de plaquetas, crioprecipitado e plasma fresco congelado, conforme a necessidade individual.

Não alcançando resposta satisfatória, a associação com a vincristina representa a próxima alternativa a ser introduzida. Alguns outros quimioterápicos como o interferon alfa, rampamicina, ciclofosfamida ou actinomicina também são utilizados. O interferon alfa devido a seus potenciais efeitos adversos no sistema nervoso central, deve ser evitado em lactentes menores de 01 ano.

O **sirolimo** é um imunossupressor que inibe a proliferação celular e a produção de anticorpos, é um inibidor do alvo da rapamicina. O sirolimo liga-se à proteína chamada mTOR (Mammalian Target of Rapamycin), inibindo sua atividade, e assim suprimindo a proliferação celular. É o único

representante aprovado, que possui perfil de segurança conhecido, é bem tolerado e reduzidos efeitos adversos. Entre as indicações de bula, não consta a indicação de uso para o tratamento das malformações vasculares, portanto, para a finalidade terapêutica requerida, trata-se de uso *off label*.

Até o momento, não há diretrizes internacionais e/ou nacionais sobre o uso protocolar do uso do sirolimus no tratamento das anomalias vasculares congênitas. No entanto, apesar do fato de que as evidências existentes são de baixa qualidade, postula-se que os inibidores da mTOR teriam um potencial antiangiogênico e que poderiam cumprir um papel importante no tratamento de anomalias vasculares como o hemangioendotelioma Kaposiforme.

O sirolimo está disponível na rede pública – SUS, através do componente especializado de assistência farmacêutica (CEAF). Os medicamentos desse grupo, visam garantir o acesso ao tratamento medicamentoso de doenças raras, de baixa prevalência ou de uso crônico prolongado, com alto custo unitário.

O acesso aos medicamentos do componente especializado, é condicionado ao deferimento de processo administrativo de solicitação de medicamento, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde.

Devido ao maior custo unitário, sua dispensação segue regras e critérios específicos, como diagnóstico, monitorização/ acompanhamento, esquemas terapêuticos, entre outros. O fornecimento do medicamento ao paciente é responsabilidade essencialmente do Estado.

Apesar da condição clínica apresentada pelo paciente, não estar incluída entre as condições protocolares disponíveis no SUS, quais sejam: para profilaxia da rejeição de órgãos (imunossupressão) no transplante renal, transplante hepático e transplante cardíaco, e para a linfangioleiomiomatose. O sirolimo tem sido utilizado, como alternativa de manejo clínico para a condição apresentada no caso concreto.

É importante considerar que trata-se de condição rara, e que nos

poucos estudos existentes, têm-se observado que a administração oral do sirolimo ocasiona resolução mais rápida da coagulopatia, redução da atividade inflamatória, do volume das lesões e melhora da qualidade de vida, quando comparado com o uso do corticoide + vincristina.

No **caso concreto**, consta que as opções terapêuticas regularmente disponíveis na rede pública foram esgotadas. A grave condição apresentada pelo paciente possui potencial de letalidade. Ainda que se trate de uso *off label*, a indicação prescrita está em conformidade com a prática médica atual, e com os estudos disponíveis.

Embora o sirolimo esteja disponível no SUS somente para finalidades terapêuticas distintas do caso em tela, a indicação requerida é justificável.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) RENAME 2022.
- 2) Hemangioendotelioma Kaposiforme associado a Síndrome de Kassabach Merritt - Relato de Caso. Pamella Demeciano Mamede, Kellen Cristina Kamimura Barbosa Silva, Valéria Cardoso Alves Cunali. Residência Pediátrica 2016;6(3):131-133.
<https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatria.com.br/pdf/v6n3a06.pdf>
- 3) Hemangioendotelioma Kaposiforme associado à Síndrome de Kasabach-Merritt. Relato de Caso. Jornal de Pediatria - Vol. 74, Nº4, 1998.
- 4) Síndrome de Kasabach-Merritt: tratamento clínico **versus** cirúrgico. J. Vasc. Bras. 2014 Out.-Dez.; 13(4):330-335. Regina Moura, Marcone Lima Sobreira et al. <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.0102>
- 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 classification for vascular anomalies (Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014).
<https://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) Cooper JG, Edwards SL, Holmes JD. Kaposiform hemangioendothelioma: case report and review of the literature. *Br J Plast Surg* 2002;55:163-5 10-Beardsley DS. Platelet abnormalities in infancy and childhood. In: Nathan DG, Oski FA, editors. *Hematology in infancy and childhood*. 4Th ed. Philadelphia: Saunders; 1993. p. 1585-6.

14) Iwami D, Shimaoka S, Mochizuki I, Sakuma T. Kaposiform hemangioendothelioma of the mediastinum in a 7-month-old boy: a case report. *J Pediatr Surg* 2006;41:1486-8.

15) Mukai A, et al. Hemangioendotelioma kaposiforme e síndrome de Kasabach-Merritt. *Rev. Paul Pediatr*. 2008;26(2):192-6.

V – DATA:

06/12/2022

NATJUS – TJMG