



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 611/2019

Vitória, 22 de abril de 2019

Processo nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 2ª Vara de Baixo Guandu – MM. Juiz de Direito Dr. Dener Carpaneda – sobre o fornecimento do medicamento: **Sirolimo 2 mg (rapamicina)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e laudo médico SUS (HINSG) anexado aos autos, emitido em 11/10/18 pela Dra. Fernanda Lugão Campinhos, as imunodeficiências primárias representam um grupo heterogêneo de doenças, geralmente causadas por mutações genéticas, que afetam o desenvolvimento e/ou a função de componentes do sistema imune. São caracterizadas por manifestações clínicas diversas, podendo ocorrer desde desordens assintomáticas até doenças associadas a infecções de repetição, autoimunidade, desregulação imune e tendência à malignidade. Avanço na biologia molecular tem identificado a cada ano novos defeitos genéticos estabelecendo-se novas síndromes e aumentando o número de IDPs que cursam com neoplasias, autoimunidade e doenças inflamatórias. A paciente apresenta mutação de ganho de função nos genes que codificam o complexo fosfoinosítídeo 3-kinase (PIK-3). Tais alterações ocasionam uma imunodeficiência combinada recentemente descrita com síndrome de ativação PIK-3 Delta (APDS). Devido estas alterações a paciente terá sua defesa comprometida tornando-se suscetível a infecções de repetição. A paciente apresenta infecções sino pulmonares de repetição, bronquiectasias evidenciadas na TC de tórax e desenvolveu quadro de linfoproliferação maligna – Linfoma de Hodgkin, já



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

com tratamento finalizado em 2017. Para o tratamento desta imunodeficiência recebe tratamento com corticoide inalatório, antibioticoterapia profilática e aplicação de imunoglobulina mensalmente, por tempo indeterminado. Vem evoluindo com surgimento de novas adenomegalias, principalmente em região inguinal e esplênomegalia, evidenciando linfoproliferação. Para controle deste quadro deverá fazer uso de sirolimus. Assim profissional solicita a liberação do mesmo.

2. Às fls. 15 consta receita médica, em papel timbrado do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (HINSG), emitida em mesma data pela profissional supracitada com prescrição de Sirolimo (2g) 1 cp. 12/12h – uso contínuo.
3. Às fls. 17 consta laudo de solicitação de Sirolimo 2mg, não datado e emitido pela Dra. Fernanda Lugão Campinhos, e informação de diagnóstico de imunodeficiência primária. Paciente com infecção de repetição e linfadenopatia, linfadenomegalia. Imunoglobulina mensalmente, formoterol + budesonida.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.
4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.

DA PATOLOGIA

1. As imunodeficiências primárias (IP) são doenças genéticas raras, associadas ao desenvolvimento e/ou maturação anormais das células do sistema imunológico e ao consequente aumento da susceptibilidade a infecções. A incidência deste grupo de doenças é estimada em 1/10.000 recém-nascidos vivos (RNs), excluindo-se os casos com deficiência de imunoglobulina A (IgA) assintomática. As IP com predominância de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

defeitos de anticorpos fazem parte do grupo de IP associadas à presença de defeitos nos linfócitos B (imunidade humoral) e ao consequente prejuízo da produção ou da função de um ou mais tipos de imunoglobulinas; o comprometimento da imunidade celular é mínimo ou ausente, e o prejuízo da produção ou da função das imunoglobulinas não deve ser secundário a outras doenças.

2. A imunodeficiência grave combinada é formada por um grupo heterogêneo de doenças e caracteriza-se pelo baixo número ou ausência de linfócitos T. Um defeito na produção de anticorpos, que pode ser resultante de defeitos intrínsecos dos linfócitos B ou da atividade inadequada das células T, geralmente está presente.
3. A síndrome de fosfoinosítídeo 3-quinase (APDS) ativada é uma imunodeficiência combinada recentemente descrita resultante de mutações de ganho de função em PIK3CD, o gene que codifica a subunidade catalítica de fosfoinosítídeo 3-quinase.
4. APDS é uma imunodeficiência combinada com múltiplas manifestações clínicas, muitas com penetrância incompleta e outras com expressividade variável. A gravidade das complicações em alguns pacientes apoia a consideração do transplante de células-tronco hematopoiéticas para doença grave na infância. Ensaios clínicos de inibidores seletivos de PI3KG oferecem novas perspectivas para o tratamento de APDS.

DO TRATAMENTO

1. O manejo dos pacientes com deficiência de anticorpos inclui tratamento de suporte com antibióticos e medidas de higiene pulmonar para melhora da mobilização de secreções. Infecções individuais devem ser tratadas precocemente com drogas antimicrobianas nas doses plenas, evitando as de amplo espectro. Antibióticos profiláticos não são recomendados a todos os pacientes, pelo risco de infecções fúngicas ou de germes resistentes, podendo ser indicada concomitantemente com a IGH em casos específicos. A IGH tem sido o maior avanço no tratamento destes pacientes, especialmente após o advento de formulações mais seguras quanto ao risco



Poder Judiciário
 Estado do Espírito Santo
 Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

de contágio de hepatites. A decisão sobre o início da reposição de imunoglobulina não deve basear-se somente na concentração sérica exata da IgG, e sim na evidência de que o indivíduo está tendo infecções típicas de IP com predominância de defeitos de anticorpos e de que não é capaz de produzir anticorpos antígeno específicos. Não existem recomendações claras e bem definidas sobre a monitorização e ajuste de doses da IGH nos pacientes com IP com predominância de anticorpos. O presente protocolo reuniu dados procedentes de ensaios clínicos de melhor evidência e informações complementares em livros-texto específicos. Vários artigos de revisão indicam o uso da IGH nas IP com predominância de defeitos de anticorpos.

2. O tratamento da imunodeficiência grave combinada curativo é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ou, em alguns casos, a terapia gênica. Quanto mais precocemente o TCTH for realizado, melhor o prognóstico desses pacientes.
3. Em estudo que avaliou o uso de imunoglobulina em pacientes com ADPS concluiu que a reposição de imunoglobulina a longo prazo foi administrada em 87% da coorte, com benefício relatado (redução da infecção) na maioria. Em 3 pacientes com idade entre 14 e 23 anos, a reposição de imunoglobulina foi trocada para profilaxia antibiótica (preferência do paciente).
4. A gravidade das complicações em alguns pacientes apoia a consideração do transplante de células-tronco hematopoiéticas para doença grave na infância. Cinco (9%) pacientes com idades entre 5 e 14 anos foram submetidos a TCTH com condicionamento de intensidade média ou reduzida, com seguimento médio após o TCTH de 4,2 anos (variação de 1 a 14 anos). Três transplantes (doadores não aparentados, um com incompatibilidade alélica de 1A e 1B) tiveram sucesso, com doença mínima do enxerto contra o hospedeiro, restauração do crescimento normal e resolução da infecção e linfoproliferação não neoplásica; quimerismo nesses pacientes variou de 35% a 100%. Um quarto procedimento foi complicado pelo enxerto ruim (25% quimerismo doador), resultando em terapia de imunoglobulina de longo prazo após o transplante.
5. Trinta por cento da coorte foi submetida a pelo menos 1 curso de terapia



Poder Judiciário
 Estado do Espírito Santo
 Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

imunossupressora para doença linfoproliferativa, autoimune ou inflamatória. O rituximabe foi benéfico no tratamento da anemia hemolítica autoimune (n = 8) e da linfoproliferação não neoplásica (n = 5), embora freqüentemente complicada pela linfopenia de células B sustentada. Seis pacientes foram tratados com rapamicina (sirolimus); 5 experimentaram benefício, com diminuição da linfoproliferação não neoplásica ou neoplásica, mas a terapia foi interrompida no quinto paciente por causa dos efeitos colaterais.

6. Sete (13%) pacientes apresentavam linfoma aos 18 meses a 27 anos. Houve 2 casos de linfoma difuso de grandes células B, 1 EBV positivo e 1 EBV negativo. Os pacientes foram relatados como portadores de linfoma de Hodgkin com esclerose nodular clássica, linfoma nodal da zona marginal, e linfoma linfoplasmocitário, cujo status de EBV era desconhecido. Um transtorno linfoproliferativo tipo Hodgkin positivo para EBV foi diagnosticado em uma criança após o transplante renal. Uma criança tinha um linfoma de células grandes anaplásicas cutâneas primárias com T, que regrediu de uma massa de 9 × 6 cm de nódulos tumorais para uma placa eritematosa plana de 5 × 4 cm de diâmetro em 6 semanas de tratamento com rapamicina (sirolimus). Três pacientes morreram de complicações relacionadas ao linfoma, incluindo ambos os pacientes com linfoma associado ao EBV. Nenhuma outra neoplasia maligna foi identificada em nossa coorte até o momento.

DO PLEITO

1. **Sirolimo 2 mg:** O sirolimo, também chamado de rapamicina, é um imunossupressor que inibe a proliferação celular e a produção de anticorpos. O sirolimo liga-se a uma proteína chamada mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*), inibindo sua atividade, e assim suprimindo a proliferação de células.
2. De acordo com a bula registrada na Anvisa, está indicado para prevenção da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais. Recomenda-se que seja utilizado inicialmente em regimes terapêuticos com a ciclosporina e corticosteroides. A bula trás



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

ainda: “O uso de medicação imunossupressora (que diminui as defesas do corpo) pode causar um aumento na chance de desenvolver infecções e possível risco de linfoma (um tipo de câncer).”

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. Primeiramente cabe informar que se encontra padronizado na RENAME 2018 e no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica do Ministério da Saúde para tratamento da Imunodeficiência Primária com Predominância de Defeitos de Anticorpos o medicamento **Imunoglobulina Humana**, o qual é disponibilizado pela rede estadual através das Farmácias Cidadã Estaduais.
2. Cumpre informar ainda que o medicamento **Sirolimo** encontra-se padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2018), fazendo parte do Componente Especializado e Procedimento Hospitalar da Assistência Farmacêutica (PCDT da imunossupressão do transplante renal), nas apresentações drágea 1 mg e 2 mg, apenas para paciente submetidos a transplante renal. **Portanto, não se encontra padronizado pela rede pública de saúde para o tratamento da condição que aflige a Requerente.**
3. No entanto, para os casos que não se enquadram nos protocolos clínicos, a SESA disponibiliza profissionais que fazem parte da Comissão Estadual de Farmácia e Terapêutica (CEFT), que avaliam a situação individual de cada paciente, e nos casos de comprovada indicação a SESA fornece o medicamento necessário.
4. **Entretanto, não consta anexado aos autos documento comprobatório de solicitação administrativa prévia junto à rede pública estadual (número de protocolo junto à Farmácia Cidadã), tampouco negativa por parte desse ente federado.**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

-
5. Importante ressaltar que de acordo com a bula do medicamento Sirolimo aprovada pela ANVISA, o mesmo está indicado para prevenção da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais, sendo recomendado que seja utilizado inicialmente em regimes terapêuticos com a ciclosporina e corticosteroides. Ou seja, não possui indicação em bula para tratamento do caso em tela.
 6. No presente caso, a médica relata que a paciente apresenta mutação de ganho de função nos genes que codificam o complexo fosfoinositídeo 3-kinase (PIK-3), infecções sino pulmonares de repetição, bronquiectasias evidenciadas na TC de tórax e desenvolveu quadro de linfoproliferação maligna – Linfoma de Hodgkin, já com tratamento finalizado em 2017. Para o tratamento desta imunodeficiência recebe tratamento com corticoide inalatório, antibioticoterapia profilática e aplicação de imunoglobulina mensalmente, por tempo indeterminado. Vem evoluindo com surgimento de novas adenomegalias, principalmente em região inguinal e esplenomegalia, evidenciando linfoproliferação. Para controle deste quadro deverá fazer uso de sirolimo.
 7. No entanto após vasta busca na literatura científica disponível, não foram encontrados estudos robustos que demonstrem que o sirolimo possua benefícios claros no controle dessa doença, inclusive foi relatado que em alguns pacientes a terapia com tal medicamento foi suspensa devido a presença de efeitos colaterais.
 8. Frente ao exposto e considerando a ausência de estudos mais robustos para suportar o uso do sirolimo no controle de linfoproliferação, considerando que não há indicação em bula do referido medicamento para tratamento dessa condição, conclui-se que os dados disponíveis são limitados e não permitem uma conclusão consistente em relação a utilização do medicamento para o caso em tela. **Dessa forma, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento são de responsabilidade do médico assistente/prescritor.**
 9. Por fim, considerando que a SESA avalia os casos não contemplados nos protocolos



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

clínicos e considerando que não consta comprovante de solicitação via administrativa ou negativa por parte desse ente federado, sugere-se que a paciente ou seu representante se dirija à Farmácia Cidadã para abertura de processo e solicitação do medicamento pretendido.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

REFERÊNCIAS

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

FUCHS, Flávio; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3. ed. Rio de Janeiro, Guanabara



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Koogan, 2006, 543p.

SIROLIMO. Bula do medicamento Rapamune®. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11519742017&pIdAnexo=7326672>. Acesso em 22 abril de 2019.

REVISTA BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Triagem neonatal de imunodeficiências graves combinadas por meio de Trecs e Krecs: segundo estudo piloto no Brasil.**

Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822017000100025&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em 22 abril de 2019.

THE JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. **Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: A large patient cohort study.** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5292996/>.

Acesso em 22 abril de 2019.