

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE MEDICINA**

LUCAS DA SILVA MARQUES ELIAS

**USO DO SIROLIMO NAS MALFORMAÇÕES
LINFÁTICAS**

JOÃO PESSOA

2023

LUCAS DA SILVA MARQUES ELIAS

**USO DO SIROLIMO NAS MALFORMAÇÕES
LINFÁTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Medicina pela Universidade
Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Dra. Joanne Elizabeth
Ferraz da Costa

JOÃO PESSOA

2023

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

E42u Elias, Lucas da Silva Marques.
Uso do sirolimo nas malformações linfáticas / Lucas
da Silva Marques Elias. - João Pessoa, 2023.
26 f. : il.

Orientação: Joanne Elizabeth Ferraz da Costa.
TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. Malformações linfáticas. 2. Sirolimo. 3.
Tratamento. I. Costa, Joanne Elizabeth Ferraz da. II.
Título.

UFPB/CCM

CDU 616-005.9(043.2)

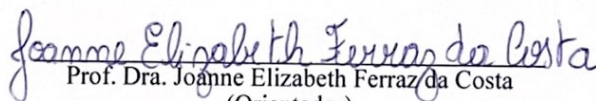
LUCAS DA SILVA MARQUES ELIAS

USO DO SIROLIMO NAS MALFORMAÇÕES
LINFÁTICAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Medicina pela Universidade
Federal da Paraíba.

Aprovado em: 18/04/2023

BANCA EXAMINADORA



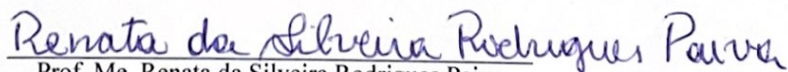
Prof. Dra. Joanne Elizabeth Ferraz da Costa
(Orientador)

Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Prof. Dra. Esther Bastos Palitot

Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Prof. Me. Renata da Silveira Rodrigues Paiva

Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

À minha família, pelo incondicional apoio ao longo desta jornada.

AGRADECIMENTOS

À Estácio Amaro, coordenador do curso, por seu empenho.

À professora Joanne Elizabeth pelas leituras sugeridas ao longo dessa orientação e pela dedicação ímpar, servindo de inspiração enquanto profissional.

À professora Renata Rodrigues, que por sua bússola pessoal de buscar o melhor cuidado àqueles que estão sob seu cuidado, me trouxe inspiração dorsal ao cerne deste trabalho.

Ao meu pai Vicente, à minha mãe de coração e vida Calina, às minhas tias Maria das Graças e Maria Daguia, aos meus irmãos e demais familiares, pelo irreparável suporte neste sonho, que nos demandou recursos físicos e emocionais impossíveis de ser quantificados. Sem o auxílio e a sabedoria de vocês, este momento permaneceria inatingível.

À minha avó Olívia, que demandou participar deste momento, sempre temerosa pelas intempéries do ciclo natural das coisas. Sei que ela se faz presente neste momento de algum modo que não é passível de explicação à lógica humana.

Aos meus amigos, em especial, Gian e Antônio, pela compreensão por minhas ausências e pelo firme suporte nos momentos difíceis.

Aos professores do Curso da UFPB, em especial, Joacilda Nunes, Camile Balarine, Edgar Dantas, Fábio Botelho e Fernanda Burle, que contribuíram ao longo desses semestres, por meio das disciplinas e debates, para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos funcionários da UFPB, em especial Renato, pela presteza e atendimento quando nos foi necessário.

Aos colegas de classe pelos momentos de amizade, apoio e cumplicidade.

“Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo propósito debaixo do céu.”
Eclesiastes 3:1.

RESUMO

As malformações linfáticas são um grupo de patologias com diversas apresentações clínicas, variando do acometimento estético à disfunções funcionais complexas. As opções terapêuticas disponíveis abrangem desde fármacos até intervenções cirúrgicas, mas com níveis insatisfatórios de resposta clínica. Sirolimo ou rapamicina é uma droga utilizada com propósitos imunossupressores em pacientes receptores de transplantes, especialmente na população pediátrica. Nos últimos anos, têm surgido evidências de que o uso desta droga é altamente eficaz, em níveis muito superiores aos tratamentos convencionais. Seu potencial antiangiogênico é objeto de estudo em diversos tipos de lesões, incluindo os linfangiomas. Através de uma revisão bibliográfica, 10 publicações foram selecionadas na plataforma *PubMed*, que atendiam aos descritores “[*rapamycin*) OR (*sirolimus*) OR (*mTOR*)] AND (*lymphatic malformations*)”. Os dados trazidos pelos autores foram analisados de acordo com o ano de publicação, título, resumo, metodologia e conclusão. Deste modo, este trabalho busca compilar informações confiáveis e relevantes sobre o uso do sirolimo como proposta terapêutica neste grupo de doenças.

Palavras-Chave: Malformações linfáticas. Sirolimo. Tratamento.

ABSTRACT

Lymphatic malformations are a group of pathologies with different clinical presentations, ranging from aesthetic involvement to complex functional dysfunctions. The therapeutic options available range from drugs to surgical interventions, but with unsatisfactory levels of clinical response. Sirolimus or rapamycin is a drug used for immunosuppressive purposes in transplant recipients, especially in the pediatric population. In recent years, evidence has emerged that the use of this drug is highly effective, at levels far superior to conventional treatments. Its antiangiogenic potential is the object of study in several types of lesions, including lymphangiomas. Through a literature review, 10 publications were selected on the *PubMed* platform, which met the descriptors “*((rapamycin) OR (sirolimus) OR (mTOR)) AND (lymphatic malformations)*”. The data brought by the authors were analyzed according to the year of publication, title, abstract, methodology and conclusion. Thus, this work seeks to compile reliable and relevant information on the therapeutic proposal of this group of diseases through the use of sirolimus.

Keywords: Lymphatic malformations. Sirolimus. Treatment.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho de conclusão de curso será apresentado sob a forma de artigo científico.

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 | OBJETIVOS | 15 |
| 3 | METODOLOGIA | 16 |
| 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 18 |
| 5 | CONCLUSÃO | 25 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 26 |

1 INTRODUÇÃO

De acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional para Estudo das Anomalias Vasculares (ISSVA), as malformações linfáticas são defeitos vasculares de baixo fluxo no seio linfático, em geral presentes desde o nascimento e acometendo mais frequentemente a cabeça e o pescoço. A incidência deste agregado de patologias, também chamadas de linfangiomas, é estimada em cerca de 1,2-2,8 a cada 1.000 nascimentos e avaliada como comorbidade em cerca de 2,8 a cada 100.000 admissões hospitalares. O crescimento das lesões é proporcional ao crescimento antropométrico do paciente, mas pode se expandir com o curso de infecções, traumas e variações hormonais. As anomalias linfáticas consistem de cistos circundados de uma simples camada de endotélio, podendo conter variadas quantidades de linfa. Dependendo de sua localização e dos tecidos envolvidos na periferia, os cistos variam de tamanho, podendo ser feita a classificação em lesões macrocísticas (diâmetro do cisto maior que 1 cm), lesões microcísticas (diâmetro do cisto menor que 1 cm) e lesões mistas (WIEGAND et al., 2018).

Apesar de ocorrer mais frequentemente na cabeça e pescoço, qualquer tecido rico em vascularização linfática é passível de acometimento. A sintomatologia depende do tamanho e da localização das lesões; na região cervical e cranial, por exemplo, pode haver sintomas discretos, como edema, e até sintomas graves, tal qual obstrução de vias aéreas, dificuldade para a alimentação, macroglossia, macrognatia, perda da visão, dor e disfunção estética (WIEGAND et al., 2022).

Apenas uma pequena parcela regride espontaneamente, com taxas reportadas variando entre 2,3-41%, observando-se sequelas desde a infância dos pacientes. A excisão cirúrgica é tida como a última linha estabelecida do tratamento, mas está associada com altas taxas de recorrência, variando entre 0-25% após ressecção total e 35-100% após retirada parcial. Em virtude do potencial envolvimento de órgãos vitais, além da comum proximidade a estruturas neurovasculares, o procedimento de escolha geralmente é de excisão subtotal (KALWANI et al., 2021).

Os tratamentos atuais englobam acompanhamento da evolução do quadro, escleroterapia, ablação por radiofrequência, terapia com laser e intervenções cirúrgicas, como o debridamento total ou limitado a regiões sintomáticas, embora seja tecnicamente desafiador. A escleroterapia tem se mostrada tão efetiva quando o método cirúrgico, mas nenhuma das opções tem resultados de ótima satisfação terapêutica por várias razões, como excisão incompleta, recidiva e efeitos adversos (ZHANG et al., 2021).

Sirolimus, sirolimo ou rapamicina, é um macrolídeo natural derivado do solo, mais precisamente das bactérias *Streptomyces hygroscopicus*. Este fármaco é um inibidor específico do alvo mamífero da rapamicina (mTOR), uma quinase que tem papel crucial na angiogênese, crescimento celular e proliferação. Inicialmente aprovado pela FDA (U.S. Food and Drug Administration) como imunossupressor oral para pacientes submetidos a transplante renal, este medicamento foi reconhecido como a primeira droga disponível para tratamento da linfangioleiomiomatose, uma doença rara e progressiva, caracterizada por pneumopatia cística, angiomiolipoma e linfangioleiomiomas. Observadas suas propriedades antiangiogênicas e antiproliferativas, a rapamicina foi utilizada para tratar malformações linfáticas diversas. Em estudos anteriores, foi demonstrado que o sirolimo tem o potencial de melhorar sintomas e diminuir o tamanho das lesões linfáticas em diferentes regiões do corpo (WIEGAND et al., 2022).

Neste contexto, faz-se essencial o entendimento e a avaliação dos aspectos clínicos e farmacológicos dessa modalidade terapêutica, que emerge enquanto perspectiva promissora para os defeitos do seio vascular linfático. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo agregar informações confiáveis e seguras acerca dos estudos conduzidos neste tópico, buscando compreender o funcionamento desta droga, para investigar seus resultados, os possíveis efeitos adversos e sua utilização nesta seara de patologias.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como princípio norteador agregar e sintetizar os resultados obtidos com o uso do inibidor da mTOR, sirolimus, nos linfangiomas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Compreender a ação do sirolimo nas malformações linfáticas.

Avaliar os resultados enquanto terapêutica única ou associada.

Averiguar os possíveis efeitos adversos da droga.

Entender seu papel futuro nestas patologias.

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, sob a forma de estudo descritivo, na categoria de revisão integrativa de literatura, buscando contemplar as publicações científicas que abordam o uso do sirolimo nas malformações linfáticas, objetivando compreender seu papel nestas doenças.

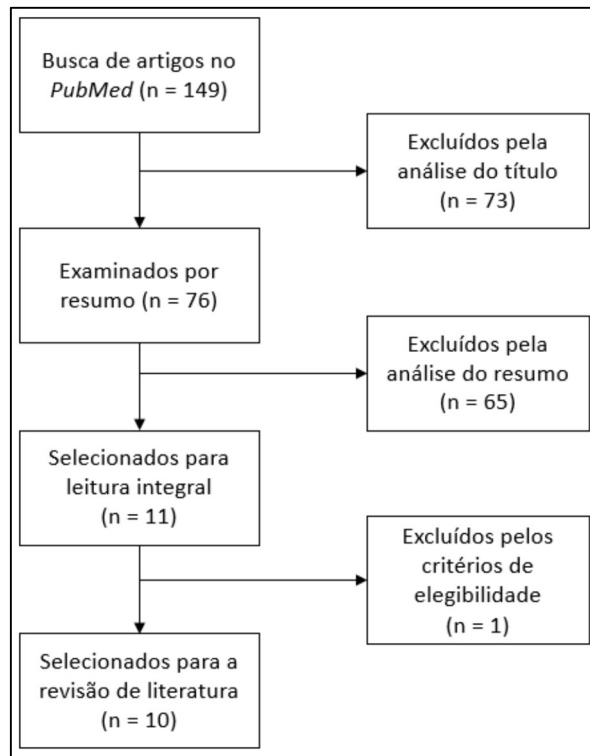
3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O levantamento dos dados ocorreu na plataforma digital de publicações científicas *PubMed* no período de Outubro a Novembro de 2022.

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO

A população do estudo é composta por artigos científicos disponíveis na plataforma digital *PubMed* sobre o tratamento das malformações linfáticas com o uso do sirolimo. A figura 1 mostra como foi feita a seleção da amostra do estudo.

Figura 1 – Metodologia para seleção dos artigos



Fonte: Construção do autor (2022)

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas produções científicas disponíveis no *PubMed*, obtidas pela pesquisa específica pelos descritores “[*rapamycin*) OR (*sirolimus*) OR (*mTOR*)] AND (*lymphatic malformations*)”, nos últimos 5 anos, publicadas em língua inglesa, portuguesa e espanhola. Foram incluídos estudos de metanálises, revisões sistemáticas, estudos randomizados controlados e ensaios clínicos.

Foram excluídos artigos científicos que não se enquadravam na temática abordada após análise dos títulos e resumos.

3.5 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi feita através da base digital *PubMed* entre outubro e novembro de 2022, utilizando os descritores “[*rapamycin*) OR (*sirolimus*) OR (*mTOR*)] AND (*lymphatic malformations*)”, sob operador booleano de refinamento algorítmico, para selecionar as publicações relevantes. Os dados obtidos foram submetidos a análise e, após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram estudados e dispostos para revisão integrativa. O método empregado para coleta de dados foi direcionado pelo nível de relevância das informações disponíveis no artigos selecionados, com cerne na avaliação dos objetivos, métodos e resultados.

3.6 ANÁLISE DE DADOS

A análise dos dados obtidos foi feita sob a forma de estudo descritivo, utilizando o ano das publicações, os objetivos dos estudos, suas metodologias e os resultados encontrados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na base de dados do *PubMed*, após a pesquisa pelas produções científicas de acordo com os descritores apresentados na metodologia, foram encontradas 149 publicações entre os anos de 1993 e 2022. Destes artigos, 73 foram excluídos da pesquisa por não tratarem da temática do estudo através da análise do título, alguns englobando pesquisas em animais ou uso do sirolimo no contexto de transplante de órgãos, por exemplo. Dos 76 estudos restantes, foram excluídos 65 artigos, após a leitura de seus resumos, por fuga do tema, a exemplo da inclusão de outras patologias e a não-inclusão do sirolimo como terapêutica. Após a leitura completa de 11 artigos, foram selecionadas 10 publicações, que atendiam aos critérios expostos nos métodos deste estudo.

Os resultados dos 10 artigos selecionados para esta revisão estão dispostos no Quadro 1, que traz o título das publicações, os autores, os países de produção, o ano de publicação, tipo de estudo e as conclusões. Quanto aos tipos de estudos analisados, 60% correspondiam a revisões sistemáticas, 20% a ensaios clínicos, 10% a estudos randomizados controlados e 10% a metanálises. No que tange o país de publicação, 40% são de artigos dos Estados Unidos, 20% da Alemanha, 20% da China, 10% da França e 10% de Portugal.

Quadro 1 – Publicações captadas para o estudo

| Título da publicação | Autores | País | Ano | Tipo de estudo | Resultados |
|--|-------------------|----------------|------------|-------------------------------|--|
| “Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children: The Observational-Phase Randomized Clinical PERFORMUS Trial” | A. Maruani et al. | França | 2021 | Estudo randomizado controlado | Introduz a história dos tratamentos convencionais e aplica estudo em ambiente clínico controlado com amostra de 59 pacientes. Os dados reportam que o sirolimus teve ótima eficácia na redução do tamanho das lesões e seus sintomas, com resposta pelo menos parcial em 83% dos participantes. |
| “Efficacy of systemic sirolimus in the treatment of generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease” | K. Ricci et al. | Estados Unidos | 2018 | Metanálise | Aborda o acometimento ósseo das malformações linfáticas, além das complicações associadas a nível sistêmico. Reitera possíveis efeitos adversos do sirolimus, como estomatites e o possível risco de imunossupressão. O estudo observa que foram reportadas taxas de sucesso satisfatórias com a droga, mas que ainda há escassez de estudos prospectivos. |

Quadro 1 – Publicações captadas para o estudo

(Continuação)

| Título da publicação | Autores | País | Ano | Linha de estudo | Resultados |
|--|---|----------------|------------|------------------------|--|
| “Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review” | C. Freixo et al. | Portugal | 2019 | Revisão sistemática | A revisão aborda o uso do inibidor da mTOR enquanto terapêutica para as malformações vasculares, contemplando os linfangiomas. Define a posologia indicada, quais os níveis séricos empregados de acordo com a apresentação do quadro e o tempo de tratamento. Ressalta a necessidade de mais estudos randomizados controlados. |
| “Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review” | S. Wiegand; G. Wichmann; A. Dietz | Alemanha | 2018 | Revisão sistemática | Revisa a fisiopatologia e os métodos empregados em seu tratamento, esmiuçando o mecanismo de ação da rapamicina. Reporta que 60 de 63 pacientes apresentaram resultados satisfatórios com a terapêutica única da droga, tratando-se de um medicamento promissor. |
| “Efficacy of sirolimus in children with lymphatic malformations of the head and neck” | S. Wiegand; A. Dietz; G. Wichmann | Alemanha | 2022 | Revisão sistemática | Esta publicação reporta a eficácia do inibidor da mTOR nas malformações linfáticas da cabeça e pescoço na população pediátrica, trazendo eficácia de 91,4% na monoterapia. Reforçou o risco de efeitos adversos como hiperlipidemia, neutropenia e infecções. Além disso, ressalta que há mais de uma década esta medicação é usada <i>off-label</i> para tratar distúrbios vasculares linfáticos. |
| “The Use of Sirolimus for Treatment of Orbital Lymphatic Malformations: A Systematic Review” | M. Shoji; S. Shishido; S. Freitag | Estados Unidos | 2019 | Revisão sistemática | Os autores destacaram as malformações linfáticas do globo ocular, enfatizando as dificuldades terapêuticas em uma região tão delicada e com muitos sintomas debilitantes, como a perda de visão. Incluiu 9 relatos de caso e 1 série de casos, para concluir que o sirolimus é um promissor tratamento para estas afecções. |
| “Efficacy of Initial Sirolimus Therapy for 27 Patients with Intractable Lymphatic Malformations” | X. Zhang et al. | China | 2021 | Ensaio clínico | Em um universo de 27 pacientes, este ensaio clínico utilizou métodos de imagem para avaliar o tamanho das lesões ao longo do curso do tratamento. Reportou eficácia em 85,19% dos pacientes, com resposta ótima em neonatos e lesões de caráter macrocístico. |

Quadro 1 – Publicações captadas para o estudo

(Continuação)

| Título da publicação | Autores | País | Ano | Linha de estudo | Resultados |
|---|---|----------------|------------|------------------------|--|
| “A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies” | Y. Ji et al. | China | 2021 | Ensaio clínico | Aborda as anomalias vasculares complicadas, em especial as de caráter linfático parcial ou total. Dá ênfase à melhora dos sintomas e da qualidade de vida, assim como dos parâmetros quantitativos em métodos imagiológicos. Observa que a resposta máxima ao tratamento foi obtida com um curso de 6 meses. |
| “Management of Lymphatic Vascular Malformations: A Systematic Review of the Literature” | N. Kalwani; S. Rockson | Estados Unidos | 2021 | Revisão sistemática | Revisa detalhadamente cada um dos métodos tradicionais de tratamento, visitando cada uma de suas limitações. Destaca que o sirolimo emergiu como droga efetiva neste rol de patologias e que sua utilização deve ser mais estudada, para que passe a ser um tratamento ofertado convencionalmente. |
| “Interventions for orbital lymphangioma (Review)” | S. Patel; J. Rosenberg; A. Barmettler | Estados Unidos | 2019 | Revisão sistemática | Esta revisão inclui publicações que tratam de intervenções para o linfangioma da cavidade orbital. Aborda detalhadamente a fisiopatologia e as terapêuticas prescritas e <i>off-label</i> . Conclui que há grande escassez de estudos prospectivos no que toca o uso da rapamicina, apesar de diversos registros de sucesso terapêutico. |

Fonte: Construção do autor (2022)

4.1 CONSIDERAÇÕES ACERCA DOS LINFANGIOMAS

As malformações linfáticas são compostas de finas paredes, vasos cisticamente dilatados e tecido linfode exclusivo ou combinado com canais vasculares venosos, com distinção feita por métodos de imagem, como a ressonância magnética. Essas formações anômalas interferem nos tecidos normais envoltos, aumentam de tamanho com o curso de infecções e podem evoluir com cistos proteináceos ou repletos de sangue. Ocorrem em múltiplas regiões anatômicas, como cabeça, pescoço, região axilar, mediastino, retroperitônio e região orbital. São radiograficamente classificadas em 3 subtipos: macrocísticas, microcísticas e lesões mistas. Morfológicamente, as lesões malformativas do seio linfático têm vasos formados por endotélio, em um estroma colagenoso, que se liga com camadas de músculo liso e tecidos linfoides (SHOJI et al., 2019).

A morbidade dessa classe de malformações vasculares é primariamente determinada pela deformação anatômica, que afeta tanto a funcionalidade quanto a estética. Geralmente, também há disfunção psicossocial associada devido à perda de conformidade estética externa do paciente. Edema localizado pode levar à compressão extrínseca de estruturas adjacentes, como a obstrução de vias aéreas em lesões presentes na cabeça e pescoço. A exemplo da obstrução de vias aéreas, há cerca de 5% de mortalidade em pacientes não submetidos a nenhuma terapia. Além do edema, sintomas comuns são dores, infecções e sangramentos. Perda de tecido em lesões superficiais é comum. Em lesões ósseas, pode haver destruição da matriz óssea e até áreas de supercrescimento. No que toca as lesões periorbitárias, pode afetar a visão e o globo ocular, enquanto as lesões orais podem levar ao cuidado inadequado com a higiene bucal. Lesões torácicas e abdominais podem ser acompanhadas por derrames pleuropericárdicos e/ou efusões quilosas no peritônio. A nível digestivo, desnutrição pode estar presente, graças a uma enteropatia perdedora de proteínas (KALWANI et al., 2021).

4.2 TRATAMENTOS DISPONÍVEIS

O tratamento das linfomalformações vasculares varia e, portanto, deve ser individualizado para cada paciente, levando em conta a restrição funcional, disfunção estética e o nível de dor do paciente. Quando se trata de lesões potencialmente ameaçadoras à vida, a intervenção é obrigatória. Em lesões macrocísticas, a cirurgia e a escleroterapia têm sido indicadas. No que toca as lesões microcísticas, a intervenção cirúrgica tem se mostrado pouco efetiva por conta da natureza infiltrativa destas lesões e a escleroterapia é impossível ou ineficaz. Lesões mistas ou microcísticas extensas são um desafio terapêutico e é visado o tratamento farmacológico (WIEGAND et al., 2018). A escleroterapia vem sendo utilizada há cerca de 30 anos. Agentes como o OK-432 (Picibanil), sulfato-tetradecil de sódio, doxiciclina, etanol, pingyangmicina e bleomicina são utilizados nesta modalidade terapêutica. É feita uma punção, guiada por ultrassonografia, em que se aspira o líquido presente e é feita a administração intracística do agente de escolha. Seus riscos são de infecção, sangramento, dano à estruturas adjacentes, hemorragia e reação inflamatória pós-infusão. Esses agentes esclerosantes agem por vários mecanismos, tais quais indução à apoptose celular e estados inflamatórios pró-morte celular, inibição da proliferação celular e liberação de citocinas que agem no endotélio, aumentando sua permeabilidade e permitindo a drenagem

linfática. Outra modalidade terapêutica é a sildenafil sistêmica, que é um inibidor da 5-fosfodiesterase, capaz de provocar vasodilatação muscular, agindo no alívio da compressão da camada muscular dos vasos, podendo suavizar os sintomas e até reduzir o tamanho da lesão. Cirurgia pode ser indicada em alguns casos, podendo ser associada com a escleroterapia e outras medidas hemostáticas, como colas de fibrina (PATEL et al., 2020).

4.3 MECANISMO DE AÇÃO DO SIROLIMUS

O alvo mamífero da rapamicina (mTOR) é uma quinase serina/treonina que participa da síntese proteica, levando a inúmeros processos celulares, incluindo a proliferação celular e estímulo angiogênico. As irregularidades do mecanismo da mTOR têm sido implicadas em várias doenças, como as neoplasias, diabetes, doenças neurológicas e genéticas, além de ser um dos possíveis fatores-chave nas malformações vasculares. O primeiro composto farmacológico capaz de inibir este mecanismo foi o sirolimus (rapamicina), identificado em 1970 com um macrolídeo natural, isolado de uma cepa de bactérias *Streptomyces* genus (*Streptomyces hygroscopicus*) na ilha asiática de Rapa Nui. Inicialmente utilizada como antibiótico, a rapamicina foi provada como droga com efeitos citostáticos, antiproliferativos e imunossupressivos. Em 1999, o sirolimus foi aprovado pela FDA como terapêutica anti-rejeição para pacientes hospedeiros de transplantes renal (WIEGAND et al., 2018).

Como as lesões malformativas linfáticas podem envolver uma intensa ativação da fosfoinositídeo-3-quinase no mecanismo da mTOR, o uso de drogas como a rapamicina é uma via possível, visto que esta droga inibe a mTOR e seus processos subsequentes. Além disso, estudos sugerem que o sirolimus inibe a linfangiogênese ao diminuir a síntese e promover a degradação dos receptores do fator de crescimento endotelial. Este medicamento tem tratado malformações linfáticas sistêmicas com sucesso, reduzindo o tamanho das lesões em avaliação tanto clínica quanto radiológica, além de melhorar a qualidade de vida e a funcionalidade dos pacientes (SHOJI et al., 2020).

4.4 RESULTADOS E POSSÍVEIS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO COM SIROLIMUS

Maruani et al., 2020, realizaram um estudo randomizado controlado que, através de experimentos com 61 pacientes, demonstraram em 83% dos pacientes uma resposta pelo menos parcial. Foi observado que quanto mais precoce a intervenção com a droga,

melhor o resultado obtido, citando respostas com diminuição do tamanho da lesão, melhora funcional e da qualidade de vida. Dos efeitos colaterais relacionados, úlceras orais pareceram ser a reação adversa mais correlacionada, em cerca de 49,2% dos pacientes.

Ricci et. al, 2018, trouxeram dados que corroboraram o efeito terapêutico da droga, inclusive ressaltando seu potencial benefício em quadros de pior prognóstico. O estudo aprofunda as malformações linfáticas com caráter de acometimento ósseo, sugerindo que o padrão de invasão angiogênica chegou a ser limitado, além de apresentar melhora no comprometimento funcional e sintomatológico. Nas métricas propostas, 92% dos pacientes apresentaram alguma melhora. Nesta população, 92% reportaram melhora clínica, 85% exibiram melhora da qualidade de vida e 31% tiveram melhora radiológica das lesões. O estudo, ainda, ressalta a dificuldade de serem conduzidos estudos nesta seara de patologias, devido à dificuldade de diagnóstico inicial, além da infreqüência epidemiológica dos quadros.

Assim como os demais, Freixo et. al., 2019, corroboram o efeito terapêutico do inibidor da mTOR nos linfangiomas. A pesquisa levanta dados de que após 7 dias de uso da medicação, cerca de 35,7% dos pacientes já têm alguma resposta clínica ou subjetiva, assim como 64,3% dos pacientes têm 14 dias e até 75% dos pacientes em até 21 dias. O estudo sugere que o uso desta droga deve ser devidamente ponderado no contexto médico de cada paciente, levando em conta que reações adversas ao seu uso prolongado não são bem conhecidas. Os pesquisadores observaram que as reações adversas agudas mais comuns foram mucosite oral, dislipidemia, leucopenia, sintomas gastrointestinais e farmacodermias. O risco de infecções associadas a status imunossupressor é algo a ser avaliado pelo médico, sendo sugerida profilaxia antibiótica com sulfametoxazol associada ao trimetoprim. Esta pesquisa sugere que a dose prescrita deve ser de 0,8mg/m² duas vezes ao dia na população pediátrica e 5mg/dia na população adulta.

Wiegand et. al, 2018, realizaram uma revisão sistemática que englobava 63 pacientes que fizeram uso da rapamicina para tratar as malformações linfáticas. Destes, 60 obtiveram resposta. Nesta publicação, foi notado que os efeitos adversos da droga não apresentavam correlação com seus níveis séricos. A escassez de estudos e a falta de opções terapêuticas é um dos pontos-chave trazidos pelos autores. Já em 2022, a mesma equipe de autores publicou uma nova revisão sistemática, desta vez englobando 105 crianças, com resultados promissores: 96 pacientes (91,4%) tiveram resposta ao tratamento, sendo 95 respostas parciais e 1 remissão total em um neonato. Os autores

ressaltaram que a avaliação volumétrica da lesão é de difícil precisão, sendo utilizados termos como “melhora significativa”, “importante redução do volume” e outros sinônimos (WIEGAND et. al., 2022).

Shoji et. al., 2019, trazem similares resultados em relação às melhoras clínicas, imagiológicas e subjetivas. Os autores relatam que a determinação da dosagem e a duração do tratamento é difícil de ser determinada, mesmo alguns estudos sugerindo doses de 0,8mg/m² duas vezes ao dia, as doses empregadas variaram de 0,05mg/kg duas vezes ao dia até 1mg duas vezes ao dia, com diferentes alvos de nível sérico. Alguns pacientes apresentaram alguma melhora com baixos níveis da droga. A descontinuação do sirolimo acarretou a recidiva do quadro em um paciente, que retornou para a droga em níveis séricos mais elevados, obtendo novamente remissão do quadro.

No estudo de Zhang. et. al., 2021, foi evidenciado que os maiores benefícios deste fármaco foram visualizados em lesões macrocísticas. Foi observado, também, que lesões que nunca receberam tratamento cirúrgico responderam com maior eficácia, pois estes tecidos teriam respostas cicatriciais. Assim como no estudo de Ji et. al., 2021, ficou evidente que a decisão do uso desta droga deve ser avaliada por uma equipe multidisciplinar, sendo elencados seus riscos e benefícios ao paciente e/ou responsáveis legais.

Kalwani et. al, 2021, recordam que apesar de opções farmacológicas e cirúrgicas, as terapêuticas clássicas desta seara de patologias são de pouca eficácia, destacando o papel esperançoso do inibidor da mTOR. No mesmo tom, Patel et. al, 2019, destacam que a pouca quantidade de pesquisas neste promissor campo é algo que limita as intuições de saúde a ofertarem esta opção aos seus pacientes.

5 CONCLUSÃO

Através de uma revisão bibliográfica, este trabalho reuniu publicações confiáveis e relevantes acerca do uso do sirolimo nas malformações linfáticas, independentemente de seus subtipos. Levando em conta que as terapêuticas convencionais têm se mostrado ineficazes e pouco resolutivas, a necessidade de estudos prospectivos visando esta população de doentes tem se feito cada vez mais urgente.

O uso *off-label* desta droga nos portadores de linfangiomas é uma prática que vem sendo cada vez mais reportada na comunidade científica, sendo sempre reiterado seu papel eficaz e promissor. Através da inibição da cascata da fosfoinositídeo-3-quinase, esta droga foi capaz de controlar a sinalização angiogênica e o estímulo proliferativo, além de inibir a síntese e estimular a degradação dos fatores de crescimento endotelial. Ao longo dos estudos discutidos, foi possível observar que na grande maioria dos pacientes foi vista melhora da sintomatologia, do tamanho da lesão e, em alguns casos, melhora total do quadro. Apesar dos efeitos adversos reportados, como estomatites, farmacodermias e dislipidemia, a maior parcela dos pesquisadores corrobora com seu uso devidamente singularizado para a apresentação de cada um dos doentes, com monitorização contínua para avaliar reações agudas.

Por se tratar de um grupo de patologias com grande potencial debilitante, além de predominantemente afetar a população pediátrica, faz-se imprescindível a extensão de pesquisas e estudos sobre o papel deste fármaco. As possibilidades a serem extraídas são esperançosas e podem significar uma mudança de paradigma na propeidêutica atual dos portadores dos linfangiomas. Com possibilidade de trazer melhora da qualidade de vida e aumento da funcionalidade dos portadores de malformações linfáticas, esta droga é um ponto-chave a ser integrado no arsenal terapêutico das equipes multidisciplinares de cuidado avançado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MARUANI, Annabel et. al. Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children. **Jama Dermatology**, [S.L.], v. 157, n. 11, p. 1289, 1 nov. 2021. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3459>

RICCI, Kiersten W. et. al. Efficacy of systemic sirolimus in the treatment of generalized lymphatic anomaly and Gorham–Stout disease. **Pediatric Blood & Cancer**, [S.L.], v. 66, n. 5, p. 27614, 22 jan. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.27614>

FREIXO, Cristiana et. al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: a systematic review. **Journal Of Vascular Surgery**, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 318-327, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2019.06.217>.

WIEGAND, Susanne et. al. Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: a systematic review. **Lymphatic Research And Biology**, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 330-339, ago. 2018. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/lrb.2017.0062>.

WIEGAND, Susanne et. al. Efficacy of sirolimus in children with lymphatic malformations of the head and neck. **European Archives Of Oto-Rhino-Laryngology**, [S.L.], v. 279, n. 8, p. 3801-3810, 8 maio 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-022-07378-8>.

SHOJI, Marissa et. al. The Use of Sirolimus for Treatment of Orbital Lymphatic Malformations: a systematic review. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, [S.L.], v. 36, n. 3, p. 215-221, maio 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/iop.0000000000001518>.

ZHANG, Xuexi et. al. Efficacy of Initial Sirolimus Therapy for 27 Patients with Intractable Lymphatic Malformations. **The Laryngoscope**, [S.L.], v. 131, n. 8, p. 1902-1908, 11 fev. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.29419>.

JI, Yi et. al. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies. **Journal Of Vascular Surgery**, [S.L.], v. 74, n. 5, p. 1673-1681, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2021.04.071>.

KALWANI, Neil M et. al. Management of lymphatic vascular malformations: a systematic review of the literature. **Journal Of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders**, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 1077-1082, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.01.013>.

PATEL, Sheel R et. al. Interventions for orbital lymphangioma. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 3-20, 10 abr. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd013000>.