



**COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR  
EDGARD SANTOS UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA**



**ANA BEATRIZ CALLOU SAMPAIO NEVES**

**OS EFEITOS DO SELUMETINIBE PARA TRATAMENTO DE  
NEUROFIBROMA PLEXIFORME SECUNDÁRIO À NEUROFIBROMATOSE DO  
TIPO I EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: UM RELATO DE CASO E REVISÃO DE  
LITERATURA**

SALVADOR

2024

**ANA BEATRIZ CALLOU SAMPAIO NEVES**

**OS EFEITOS DO SELUMETINIBE PARA TRATAMENTO DE  
NEUROFIBROMA PLEXIFORME SECUNDÁRIO À NEUROFIBROMATOSE DO  
TIPO I EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: UM RELATO DE CASO E REVISÃO DE  
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Residência do Programa de Residência Médica em Pediatria do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos – UFBA como requisito para a obtenção do título de Pediatra.

Orientadores:

Prof<sup>a</sup> M. Sc. Ana Maria Marinho da Silva

Prof<sup>a</sup> M. Sc. Jozina Maria Andrade Agareno

Co-orientador

Prof. M. Sc. Antonio Marlos Duarte de Melo

SALVADOR

2024

## AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida, proteção e por me permitir viver esse propósito, a Pediatria.

Ao meu esposo, Antonio Marlos, pela cumplicidade e por ter sido meu principal apoio nesta jornada da residência médica. Obrigada por estar ao meu lado em todas alegrias e desafios das nossas vidas que sigamos neste caminho.

Aos meus pais, Teodomiro e Cássia, pelo amor incondicional, por lutarem para me proporcionar educação e por acreditarem nos meus sonhos. Aos meus avós, José Franco e Cremilda (*in memoriam*), Casemiro e Maria de Fátima, pelo amor a mim dedicado e verdadeiramente serem extensão dos meus pais. Aos meus irmãos, Isabela e Ramon, meus amigos de vida, pelo companheirismo. Família, vocês são a base de tudo, obrigada por todo amor, pelas orações e incentivos.

As minhas orientadoras Ana Maria e Jozina pela disponibilidade, ensinamentos os quais possibilitaram a elaboração deste trabalho. Além do meu esposo que também esteve como meu co-orientador. A vocês obrigada por todo direcionamento.

A todos os preceptores pelos ensinamentos recebidos nesses três anos de vivência na Pediatria, sou muito grata.

As minhas colegas de residência que compartilhamos essa missão em comum e dividimos todo esse processo de aprendizado.

As crianças que são a essência e o motivo dessa trajetória, vocês são fonte de aprendizado, crescimento e superação.

“Tudo o que acontece no universo tem uma razão de ser; um objetivo. Nós, como seres humanos, temos uma só lição na vida: seguir em frente e ter a certeza de que apesar de as vezes estar no escuro, o sol vai voltar a brilhar. ”

Santa Dulce dos Pobres

## RESUMO

**Introdução:** A Neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética que pode se manifestar clinicamente ainda na infância com máculas hipercrômicas (manchas café com leite), neurofibromas cutâneos, nódulos de Lisch, além, dos neurofibromas plexiformes. Os neurofibromas plexiformes (NP) são comuns na NF1 (30-50%) e causa de importante morbidade e impacto na qualidade de vida de crianças e adolescentes com esta patologia. Até recentemente, a cirurgia, quando indicada, era o único tratamento do NP e, muitas vezes, limitada, devido localização tumoral, morbidades e recidivas. Dessa forma, tornou-se imprescindível novas terapêuticas para esta doença. Foi, então, aprovado em 2021, um medicamento chamado selumetinibe, um inibidor da MEK. **Relato de caso:** Este trabalho apresenta o caso de uma paciente de 7 anos, diagnosticada com NF1 e presença de neurofibromas plexiformes sintomáticos e irredutíveis em topografia de plexo cervical e sacral, envolvendo nervo ciático. Trata-se da primeira paciente de um Hospital Universitário da Bahia a fazer uso deste fármaco para NP, estando entre os primeiros pacientes do Estado a iniciar uso do selumetinibe. Em uso deste medicamento há 11 meses com melhorias na qualidade de vida, sobretudo pela redução expressiva do quadro algico ainda nos primeiros 2 meses da terapia. Verificado, ainda, redução das dimensões do neurofibroma em membro inferior pelo exame físico quanto por meio de ressonância magnética. **Discussão:** Os neurofibromas plexiformes podem crescer de forma difusa ao longo dos nervos periféricos e são responsáveis por deformidades, dor e disfunção neurológica. O selumetinibe representa uma abordagem terapêutica promissora para estes tumores oferecendo uma opção não-cirúrgica para o manejo em pacientes pediátricos melhorando a qualidade de vida e controlando o crescimento tumoral. Quanto aos efeitos adversos recomenda-se monitorar função cardíaca, hepática e avaliação oftalmológica regular. No geral, tem sido uma droga bem tolerada. **Conclusão:** Estudos transversais por maior período e maior amostragem populacional são necessários para elucidar duração ideal de tratamento, possibilidade de abranger pacientes com neurofibromas assintomáticos, mas que possuam potencial de gravidade pela localização.

**Palavras-chave:** selumetinib, neurofibromatosis, children.

## ABSTRACT

**Introduction:** Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetic disease that can manifest clinically in childhood with hyperchromic macules (café-au-lait spots), cutaneous neurofibromas, Lisch nodules, and plexiform neurofibromas. Plexiform neurofibromas (NP) are common in NF1 (30-50%) and cause significant morbidity and impact on the quality of life of children and adolescents with this pathology. Until recently, surgery, when indicated, was the only treatment for NP and was often limited due to tumor location, morbidity, and recurrences. Therefore, new therapies for this disease have become essential. A drug called selumetinib, a MEK inhibitor, was then approved in 2021. **Case report:** This paper presents the case of a 7-year-old patient diagnosed with NF1 and the presence of symptomatic and unresectable plexiform neurofibromas in the cervical and sacral plexus, involving the sciatic nerve. This is the first patient at a University Hospital in Bahia to use this drug for PN, and she is among the first patients in the state to start using selumetinib. She has been using this drug for 11 months, with improvements in her quality of life, especially due to the significant reduction in pain in the first 2 months of therapy. A reduction in the size of the neurofibroma in the lower limb was also observed by physical examination and magnetic resonance imaging. **Discussion:** Plexiform neurofibromas can grow diffusely along peripheral nerves and are responsible for deformities, pain, and neurological dysfunction. Selumetinib represents a promising therapeutic approach for these tumors, offering a non-surgical option for management in pediatric patients, improving quality of life and controlling tumor growth. Regarding adverse effects, it is recommended to monitor cardiac and liver function and perform regular ophthalmological evaluations. Overall, it has been a well-tolerated drug. **Conclusion:** Cross-sectional studies for a longer period and a larger population sample are needed to elucidate the ideal duration of treatment and the possibility of including patients with asymptomatic neurofibromas, but with potential for severity due to their location.

**Keywords:** selumetinib, neurofibromatosis, children.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1: A: Paciente desnutrida com escoliose severa e presença de neurofibroma plexiforme em região de nádega esquerda estendendo-se a coxa em setembro 2023. B: Evidenciada melhora nutricional e da escoliose. Redução do neurofibroma plexiforme em nádega esquerda e coxa, com região de nádegas e membros inferiores mais simétrica, em agosto de 2024.....26
- Figura 2: Neurofibroma plexiforme em nádega e coxa esquerda, imagem A realizada em Setembro 2023 e B em agosto de 2024 evidenciando redução tumoral e aumento musculatura. ....26
- .....27
- Figura 3: Localização de neurofibroma plexiforme indicado pelas setas, imagem A em setembro 2023 e imagem B em agosto de 2024, mantendo padrão ao exame. ....27
- Figura 4: Na RNM de pescoço e do tórax, mantém-se descrição de espessamento nodular em plexo cervical esquerdo (visualizado em imagem A) e da região torácica superior direita (imagem B), sugestivas de neurofibromas plexiformes (NP). Imagens de RM de agosto de 2024.....29
- Figura 5: RNM de quadril (agosto 2024) revela lesões de NP em forames sacrais à esquerda, além de outra massa no plexo sacral, ultrapassando o forame obturador, envolvendo o nervo ciático, estendendo-se até a altura do terço diafisário proximal do fêmur. Lesões sugestivas de NP em fossas ísquio-retal e ísquio-anal esquerdas, infiltrando o músculo glúteo máximo. ....30

## LISTA DE TABELAS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tabela 1: Principais resultados do relato de Caso com base na evolução clínica observada.....</b> | <b>18</b> |
| <b>Tabela 2: Principais resultados da Revisão de literatura.....</b>                                 | <b>19</b> |
| <b>Tabela 3: Critérios diagnósticos para Neurofibromatose tipo 1.....</b>                            | <b>22</b> |



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|          |   |
|----------|---|
| AMN      | Ambulatório Magalhães Neto                                |
| ANVISA   | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                  |
| C-HUPES  | Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos |
| CPK      | Creatinofosfoquinase                                      |
| ERK      | Extracellular Signal-Regulated Kinase                     |
| EUA      | Estados Unidos da América                                 |
| FDA      | Food and Drug Administration                              |
| FE       | Fração de Ejeção  |
| GTP      | Guanosina trifosfato                                      |
| IMC      | Índice de Massa Corporal                                  |
| MAPK     | Mitogen-Activated Protein Kinase                          |
| MEK      | Extracellular mitogen kinase protein                      |
| NF1      | Neurofibromatose tipo 1                                   |
| NMDA     | N-metil-D-aspartato                                       |
| NP       | Neurofibromas Plexiformes                                 |
| NPM      | Neurofibromas plexiformes múltiplos                       |
| PedsQL   | Pediatric Quality of Life Inventory                       |
| RAS      | Rat Sarcoma   |
| RAS-MAPK | Ras-mitogen-activated protein kinase                      |
| RNM      | Ressonância Nuclear Magnética                             |
| SUS      | Sistema Único de Saúde                                    |

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>  | <b>13</b> |
| <b>3 OBJETIVOS.....</b>  | <b>14</b> |
| 3.1 Objetivo Geral.....  | 14        |
| 3.2 Objetivos Específicos .....  | 14        |
| <b>4 MÉTODOS .....</b>   | <b>15</b> |
| 4.1 Características da pesquisa e tipos de estudo .....  | 15        |
| 4.2 Local e período.....   | 15        |
| 4.3 Amostra/População .....  | 15        |
| 4.4 Instrumento de coleta de dados .....   | 16        |
| 4.5 Análise de dados.....  | 16        |
| 4.6 Aspectos éticos.....   | 16        |
| 4.7 Critérios de inclusão e de exclusão .....  | 16        |
| 4.8 Extração da amostra.....   | 16        |
| 4.9 Extração dos dados da amostra .....  | 17        |
| <b>5 RESULTADOS.....</b>   | <b>18</b> |
| 5.1 Principais resultados do relato de caso .....  | 18        |
| 5.2 Principais resultados da revisão de literatura.....  | 19        |
| <b>6 DISCUSSÃO .....</b>   | <b>23</b> |
| 6.1 Relato de caso.....  | 23        |
| 6.2 Revisão de literatura.....   | 31        |
| <b>7 CONCLUSÃO .....</b>   | <b>34</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>  | <b>35</b> |
| <b>ANEXO 1 – Questionário de qualidade de vida (PedsQL) aplicado nos pacientes pediátricos (5-7anos) .....</b>   | <b>38</b> |
| <b>ANEXO 2 – Questionário de qualidade de vida (PedsQL) aplicado aos pais dos pacientes pediátricos com idade entre 5-7 anos .....</b>   | <b>40</b> |
| <b>ANEXO 3 – Publicação do resumo: Os efeitos do selumetinibe para tratamento de neurofibroma plexiforme secundário à neurofibromatose do tipo 1 em pacientes pediátricos: um relato de caso. ....</b> | <b>42</b> |
| <b>ANEXO 4 - Termo de aprovação .....</b>  | <b>43</b> |



## 1 INTRODUÇÃO

A neurofibromatose do tipo 1 (NF1), é uma doença genética, autossômica dominante, causada pela mutação no gene NF1, localizado no cromossomo 17q11.2, o qual é responsável pela codificação e síntese da neurofibromina.<sup>1-11</sup> Esta proteína tem papel fundamental na regulação do crescimento celular e funciona como supressor tumoral.<sup>1-11</sup> Quando a neurofibromina é disfuncionante causa superativação da via RAS e consequente proliferação celular com potencial para predisposição tumoral.<sup>1-11</sup> A prevalência varia de aproximadamente 1:2.000 a 1:6.000 e torna-se uma doença de relevância devido ao impacto na qualidade de vida e as morbidades que esta patologia pode gerar ainda na infância e adolescência.<sup>1-18</sup>

A NF1 possui expressão fenotípica variável, ou seja, até em indivíduos com mutações gênicas iguais, os sinais e sintomas podem ser distintos.<sup>12</sup> As manifestações clínicas mais comuns inerentes a NF1 são máculas hiperocrômicas, tonalidades de marrom, bem circunscritas, também nomeadas como manchas café com leite, efélides (sardas em regiões axilares ou inguinais), neurofibromas plexiformes que podem afetar a bainha dos nervos periféricos em qualquer localização, neurofibroma cutâneo, nódulos de Lisch caracterizado por hamartomas melanocíticos da íris; alterações esqueléticas como displasia do esfenoide, pseudoartrose de ossos longos, escoliose e tortuosidade antero lateral da tibia, alterações neurológicas como atrasos no desenvolvimento e alteração cognitiva.<sup>13,14</sup>

Os neurofibromas plexiformes são tumores benignos, tendo manifestação clínica comum na NF1, acomete até 50% dos pacientes com NF1.<sup>1-18</sup> São agentes causadores de importante impacto na qualidade de vida de crianças e adolescentes por deformidades osteomusculares, dor crônica e perda de função.<sup>15</sup> Pode ocorrer efeitos compressivos, a depender da localização, como obstrução de via aérea, disfunção intestinal ou das vias urinárias.<sup>16</sup>

Até recentemente a cirurgia era o único tratamento disponível para neurofibromas plexiformes múltiplos (NPM) e, de forma desafiadora, há casos que, a depender da localização, são inoperáveis ou de ressecção parcial e ainda com alto índice de recidiva local.<sup>15</sup> Dessa forma, muitos pacientes estão, no momento, sem tratamento por inviabilidade cirúrgica.<sup>15</sup>

Neste cenário, em abril de 2020 nos Estados Unidos (EUA) foi aprovado o uso do selumetinibe como tratamento de neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperáveis em maiores de 2 anos de idade.<sup>16</sup> Em 2021 também aprovado no Brasil.<sup>16</sup>

O selumetinibe é um inibidor de MEK (Extracellular mitogen kinase protein) ou seja proteína extracelular mitógeno quinase, existem duas isoformas, MEK1 e MEK2 que atuam na via de sinalização celular conhecida como via RAS-MAPK, desempenhando um papel crucial na regulação de funções celulares como crescimento, divisão e diferenciação.<sup>7</sup>

A via de sinalização RAS-MAPK (Ras-mitogen-activated protein kinase) é um importante mecanismo de transdução de sinais celulares que regula várias funções celulares, como crescimento, diferenciação e resposta ao estresse. Há uma sequência de eventos bioquímicos iniciada com a ativação do oncogene RAS ao ligar-se a uma guanosina trifosfato (GTP), seguida de ativação da proteína RAF e consecutivamente MEK (MAPK/ERK Kinase) e por fim ERK (Extracellular Signal-Regulated Kinase), uma proteína quinase que transloca para o núcleo celular, fosforila uma variedade de fatores de transcrição e outras proteínas, modulando a expressão gênica e alterando a atividade celular.<sup>7</sup>

A via de sinalização RAS-MAPK, frequentemente é hiperativada em pacientes com neurofibromatose tipo 1 devido a mutações no gene NF1. Ao bloquear a ativação de MEK, o selumetinibe reduz a proliferação celular e o crescimento de neurofibromas, oferecendo uma opção de tratamento importante para pacientes com NF1. O selumetinibe age inibindo seletivamente um receptor da cascata de proliferação celular da via RAS, resultando então, em bloqueio da proliferação das células tumorais.<sup>1-18</sup> Este medicamento tornou-se o primeiro aprovado para tratamento dos neurofibromas plexiformes nos pacientes com NF1.<sup>16</sup>

Determinar benefício clínico ainda é desafiador devido à recente aprovação do Selumetinibe com necessidade de avaliação prospectiva e demanda de validação de métodos para definir melhora funcional e da qualidade de vida <sup>2,16,17</sup>. Porém, nos estudos realizado por Gross e colaboradores em 2020 os participantes que receberam selumetinibe mostraram uma redução média de 20-50% no volume dos tumores.<sup>17</sup>

## 2 JUSTIFICATIVA

Os neurofibromas plexiformes apresentam particular relevância por seu comportamento clínico, que inclui potencial de crescimento progressivo, compressão de estruturas adjacentes e, em casos mais raros, transformação maligna.<sup>1-12,14-18</sup> Os neurofibromas plexiformes (NP) são comuns na neurofibromatose tipo 1 e resultam em deformidades físicas, dor crônica e comprometimento funcional.<sup>1-12,14-18</sup>

Historicamente, o tratamento dos neurofibromas plexiformes era restrito, centrando em abordagens cirúrgicas que, muitas vezes, são limitadas devido à complexidade e à localização dos tumores, além de serem tumores de elevada recorrência.<sup>4</sup> Nesse contexto, o surgimento de novas terapias, como o uso do selumetinibe, um fármaco que trouxe perspectiva inovadora para o manejo clínico da NF1.<sup>4</sup>

A relevância deste tema está na necessidade de compreender essa nova abordagem terapêutica, investigando seus mecanismos de ação, eficácia e segurança no tratamento de crianças com neurofibromatose tipo 1 (NF1) e neurofibroma plexiforme.<sup>5,8</sup> O selumetinibe tem se mostrado uma alternativa promissora, modificando o paradigma de tratamento dos neurofibromas plexiformes (NP) em pacientes pediátricos com NF1.<sup>1-12, 14-18</sup> Seus benefícios clínicos incluem a redução do tamanho dos tumores, alívio da dor e melhora funcional, o que impacta diretamente na qualidade de vida das crianças afetadas.<sup>1-12, 14-18</sup>

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Elaborar um relato de caso de uma paciente acompanhada no Ambulatório Magalhães Neto (AMN) do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES), no serviço de Oncopediatria, diagnosticada com Neurofibromatose tipo 1 (NF1). A principal manifestação clínica da paciente inclui a presença de neurofibromas plexiformes, o que motivou a indicação do tratamento com Selumetinibe, um inibidor de MEK recentemente aprovado. Realizar uma revisão da literatura sobre a Neurofibromatose tipo 1 e a eficácia desta nova abordagem terapêutica com base em artigos científicos e publicações especializadas.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- a) Relatar o caso da primeira paciente em uma instituição pública do Estado da Bahia a iniciar o tratamento de neurofibromas plexiformes irressecáveis com Selumetinibe. Descrever a evolução clínica da paciente ao longo de 11 meses de tratamento.
- b) Apresentar a nova abordagem terapêutica para o tratamento de neurofibromas plexiformes em pacientes com NF1, utilizando o medicamento Selumetinibe, um inibidor específico das proteínas quinase MEK1/2 (Extracellular mitogen kinase protein 1 e 2).
- c) Revisar a fisiopatologia, as manifestações clínicas e os critérios diagnósticos da neurofibromatose tipo 1 (NF1).

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Características da pesquisa e tipos de estudo**

Trata-se de um relato de caso de uma paciente acompanhada em um Ambulatório de Oncopediatria no Estado da Bahia desde setembro de 2020 que recebeu diagnóstico de Neurofibromatose tipo 1 (NF1) e apresenta neurofibromas plexiformes irrecutíveis que evoluiu com dor, disfunção neurológica e deformidades.

O Selumetinibe é o primeiro medicamento aprovado que oferece uma opção de tratamento sistêmico para neurofibromas plexiformes, especialmente em casos irrecutíveis ou quando a cirurgia não é uma opção segura. Isso marca um avanço importante, pois anteriormente não havia terapias medicamentosas eficazes para reduzir o tamanho dos tumores. Esta paciente iniciou terapia com Selumetinibe em setembro de 2023, sendo a primeira paciente do serviço público Baiano a fazer uso deste medicamento.

Além disso, foi realizada uma revisão de literatura cujo conteúdo foi estudado nas bases de dados PubMed e SciELO, consideradas as principais na educação médica.

Nestas bases de dados, foi utilizada na busca as palavras-chave: selumetinib, neurofibromatosis, children. A pesquisa foi realizada no dia 6 de junho de 2024 na base de dados PubMed foi obtida uma quantidade de 60 publicações, porém a pesquisa na SciELO não apresentou nenhuma publicação sobre o tema.

### **4.2 Local e período**

A pesquisa foi realizada no período de junho de 2024 a agosto de 2024 em um hospital terciário localizado na cidade de Salvador, no estado da Bahia, uma vez que este hospital constitui o campo de prática dos alunos da Residência Médica de Pediatria, dentro da qual esse trabalho alberga logística.

### **4.3 Amostra/População**

Constitui-se de uma paciente acompanhada em um ambulatório de Oncologia pediátrica de um hospital terciário, localizado na cidade de Salvador, no estado da Bahia.



#### **4.4 Instrumento de coleta de dados**

Os dados foram colhidos através do prontuário pertencente à paciente, e que se encontra arquivado no hospital de origem.

#### **4.5 Análise de dados**

Os dados obtidos da análise do prontuário da paciente foram extraídos pelo autor e revisados pelos orientadores.

#### **4.6 Aspectos éticos**

O projeto de pesquisa foi submetido à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário Professor Edgard Santos obedecendo a resolução 466/12.

#### **4.7 Critérios de inclusão e de exclusão**

Foi realizada a busca de forma independente entre o autor e o co-orientador e não houve discordância. Após a busca, foram determinados, para a revisão de literatura, os critérios de inclusão, por consenso entre o autor e o co-orientador. Os critérios de inclusão foram: 1) ter título em concordância com o assunto pesquisado; 2) ter sido publicado em periódicos. Com isso, também foram determinados, por consenso, o único critério de exclusão: ter resumo da publicação que não aborde o tema proposto.

#### **4.8 Extração da amostra**

Para a seleção da amostra da revisão de literatura, os artigos foram selecionados também por uma avaliação independente entre o autor e o co-orientador com base nos critérios mencionados. Não houve desacordos entre as buscas. A pesquisa identificou 60 artigos. Composto por 60 artigos na base de dados PubMed e nenhum artigo na base de dados SciELO. Aplicando os critérios de inclusão e de exclusão, a amostra ficou determinada em 18 artigos do Pubmed.

Após a escolha dos artigos através dos títulos, foi realizada uma nova triagem

através dos resumos da amostra obtida, tendo, por fim, que todos os artigos selecionados abordavam o tema pesquisado.

#### **4.9 Extração dos dados da amostra**

Os dados foram extraídos dos artigos selecionados e direcionados para abordar as características da neurofibromatose tipo 1, principalmente quanto aos neurofibromas plexiformes e o tratamento com selumetinibe na faixa etária pediátrica.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Principais resultados do relato de caso

**Tabela 1 – Principais resultados do relato de Caso com base na evolução clínica observada:**

| <b>Data</b>             | <b>Marcos</b>   |
|-------------------------|---|
| <b>Abril de 2020</b>    | Aprovação do selumetinibe pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos (EUA) em abril de 2020 para crianças a partir de 2 anos de idade com NPs sintomáticos e inoperáveis.   |
| <b>Abril de 2021</b>    | Liberação do Selumetinibe pela Anvisa para crianças a partir de 2 anos de idade com NPs sintomáticos e inoperáveis.   |
| <b>Setembro de 2021</b> | Paciente com 4 anos e 9 meses inicia acompanhamento no Ambulatório Magalhães Neto (AMN) do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES), recendo diagnóstico de NF1 com os seguintes critérios:<br><br>Genitor com diagnóstico de NF1<br><br>6 ou mais máculas café com leite maiores que 5 mm de diâmetro<br><br>Efélides inguinais ou axilares<br><br>1 Neurofibroma cutâneo em nádega com extensão para coxa direita<br><br>2 neurofibromas plexiformes |
| <b>Setembro de 2023</b> | 1ª aplicação do questionário de qualidade de vida e <b>início da administração do medicamento Selumetinibe na paciente descrita neste relato.</b>   |
| <b>Agosto de 2024</b>   | 2ª aplicação do questionário de qualidade de vida em 11 meses de terapia com selumetinibe na paciente descrita neste relato.  |

Fonte: Elaborada pela autora.

## 5.2 Principais resultados da revisão de literatura

Tabela 2 – Principais resultados da Revisão de literatura:

| Autor e Ano  | Nome do periódico   | Principal achado  |
|--|---|---|
| Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al, 2016        | Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1– Related Plexiform Neurofibromas                                    | Selumetinibe apresentou bons resultados na redução tumoral dos neurofibromas plexiformes em pacientes com neurofibromatose tipo 1, melhorando também os sintomas associados.              |
| Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al, 2020 | Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas   | O selumetinibe demonstrou em um grupo de 50 crianças com NP redução no volume dos neurofibromas e melhora dos sintomas sendo uma opção de tratamento eficaz e segura para esta patologia. |
| Gross AM et al., 2022  | Selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 and asymptomatic inoperable plexiform neurofibroma                | Selumetinibe pode prevenir complicações relacionadas ao tumor em crianças assintomáticas com neurofibromas plexiformes.   |
| Solares I et al., 2021   | Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas   | Terapias-alvo moleculares, como inibidores de MEK, oferecem novas opções de tratamento para neurofibromas plexiformes inoperáveis.  |
| Gross AM et al., 2023  | Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial             | Selumetinibe tem eficácia sustentada a longo prazo e segurança aceitável no tratamento de neurofibromas plexiformes inoperáveis.  |
| Peter et al., 2022   | MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus                             | Inibidores de MEK são opções promissoras no manejo de manifestações da neurofibromatose tipo 1, incluindo neurofibromas.  |
| Galvin R et al., 2021  | Neurofibromatosis in the Era of Precision Medicine: Development of MEK Inhibitors and Recent Successes with Selumetinib | Os inibidores de MEK, como o selumetinibe, representam avanços no tratamento de neurofibromas, tem demonstrado ser uma droga segura e eficaz na NF1.                                      |

Continua...

|                                      |  |  |
|--------------------------------------|--|--|
| Campagne O et al., 2020              | Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Selumetinib  | Selumetinibe mostra um perfil farmacocinético e farmacodinâmico que suporta seu uso contínuo em tratamentos de neurofibromas.  |
| Suenobu S et al., 2023               | Selumetinib in Japanese pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas | O selumetinibe foi eficaz e bem tolerado por crianças japonesas com neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperáveis.  |
| Cacchione A et al., 2023             | Safety and Efficacy of Mek Inhibitors in the Treatment of Plexiform Neurofibromas: A Retrospective Study                     | Inibidores de MEK, como selumetinibe, são eficazes e seguros no tratamento de neurofibromas plexiformes. Os efeitos colaterais foram considerados gerenciáveis, com os mais comuns sendo gastrointestinais e dermatológicos. |
| Gross AM, Dombi E, Widemann BC, 2020 | Current status of MEK inhibitors in the treatment of plexiform neurofibromas   | Inibidores de MEK são uma das abordagens terapêuticas mais promissoras para neurofibromas plexiformes em pacientes com NF1.  |
| Galvin R et al., 2021                | Neurofibromatosis in the Era of Precision Medicine: Development of MEK Inhibitors and Recent Successes with Selumetinib      | O desenvolvimento de inibidores de MEK, como selumetinibe, é um grande avanço no tratamento de neurofibromas, demonstrando bons resultados diante de uma patologia até então sem terapêutica medicamentosa.                  |
| Merlán Hermida A et al., 2019        | Neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen)  | Revisão abrangente sobre a neurofibromatose tipo 1, abordando diagnóstico e manejo da doença.  |
| Yang X et al., 2022                  | Clinical and humanistic burden among pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma             | A NF1 e os neurofibromas plexiformes geram impactos clínicos e emocionais significativos em crianças nos EUA.  |
| Armstrong AE et al., 2023            | Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas | Inibidores de MEK são uma escolha terapêutica promissora no tratamento de neurofibromas plexiformes em crianças com NF1.   |

Continua...

|                            |   |  |
|----------------------------|---|--|
| Fisher MJ et al., 2022     | Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas   | A abordagem multidisciplinar: avaliação clínica, acompanhamento regular e intervenções terapêuticas, como cirurgia, vigilância ativa e tratamentos farmacológicos, incluindo inibidores de MEK como o selumetinibe é a base do tratamento. |
| Mehta GU et al., 2021      | US Food and Drug Administration regulatory updates in neuro-oncology  | Atualizações regulatórias da FDA sobre tratamentos e medicamentos para neuro-oncologia, incluindo a NF1.   |
| Ma Y et al., 2020          | A molecular basis for neurofibroma-associated skeletal manifestations in NF1  | A presença de neurofibromas pode levar a deformidades ósseas, como escoliose e displasia, devido à interação entre os tumores e o microambiente ósseo.   |
| Scarpelli AC et al., 2008  | Measurement properties of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQLTM) cancer module scale   | Avalia as propriedades de medida da versão brasileira do PedsQLTM no contexto de câncer pediátrico.  |
| Klatchoian DA et al., 2008 | Qualidade de vida de crianças e adolescentes de São Paulo: confiabilidade e validade da versão brasileira do questionário genérico Pediatric Quality of Life InventoryTM versão 4.0 | Validação da versão brasileira do questionário de qualidade de vida pediátrica (PedsQLTM) para crianças e adolescentes.  |
| Baldo F et al., 2020       | Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1   | O selumetinibe mostrou ser eficaz no tratamento de neurofibromas plexiformes sintomáticos em NF1, com ênfase nos efeitos colaterais.   |

Fonte: Elaborada pela autora.

Fim.

**Tabela 3 – Critérios diagnósticos para Neurofibromatose tipo 1**

| <b>Critérios diagnósticos para Neurofibromatose tipo 1 (NF1)</b>  |
|---|
| Dois ou mais dos seguintes critérios em indivíduos sem pais acometidos por NF1. Em um dos pais acometidos por NF1 um critério é suficiente. |
| 6 ou mais máculas café com leite<br>Maior que 5 mm de diâmetro em pré púberes<br>Maior que 15 mm de diâmetro em pós púberes                 |
| Efélides inguinais ou axilares  |
| 2 ou mais Neurofibromas cutâneos ou<br>1 Neurofibroma plexiforme  |
| Glioma de via óptica  |
| 2 ou mais Nódulos de Lisch ou<br>2 ou mais anomalias de coróide   |
| Uma dessas lesões ósseas:<br>Displasia de esferoide<br>Arqueamento anterolateral da tíbia<br>Pseudoartrose de osso longo                    |
| Variante heterozigótica patogênica de NF1   |

Fonte: Adaptado de Armstrong e colaboradores (2023).

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Relato de caso

Paciente do sexo feminino, nascida em 09/12/2016, natural de Salvador no Estado da Bahia, acompanhada no serviço de Oncopediatria do Ambulatório Magalhães Neto (AMN), extensão do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES) localizado em Salvador. Esta criança foi encaminhada para avaliação da oncopediatra em setembro de 2021 com suspeita diagnóstica de Neurofibromatose tipo 1, quando, aos 4 anos e 9 meses de idade, recebeu o diagnóstico de NF1 nesta instituição.

Possui história familiar positiva para NF1 (genitor e tia paterna), apresenta mais de 6 manchas café com leite maiores que 5 mm; presença de dois neurofibromas plexiformes e avaliação oftalmológica pela biomicroscopia descrita presença de nódulos de Lisch em íris. Assim, paciente com critérios clínicos para o diagnóstico de NF1 em setembro de 2020.

Em primeira consulta, porta de encaminhamento médico com alguns exames realizados. Iniciada investigação aos 3 anos e 2 meses de vida, em 2020, diante de nódulo cervical palpável com ultrassonografia da região supraclavicular esquerda descrevendo linfonodomegalia com conglomerado estendendo-se para o mediastino superior. Prosseguiu com realização de tomografia do pescoço descrevendo formação expansiva amorfa, hipodensa de contornos lobulados e limites parcialmente definidos sem aparente realce ao meio de contraste, em correspondência a fossa supraclavicular esquerda, medida transversal (T) 4,1 e anteroposterior (AP) 2,8 cm, impressão diagnóstica interrogado conglomerado linfonodal. Tomografia de tórax também descrevendo formação tecidual que parece corresponder a conglomerado linfonodal ou a lesão de distribuição perineural, se estendendo desde o nível II cervical esquerdo até o escavado axilar ipsilateral e introito torácico de etiologia a esclarecer. Tomografia de abdome sem alterações. Achados também em tomografia do membro inferior esquerdo com presença de formação nodular medindo 3,8 (T) x 1,3 (AP) x 4,7 longitudinal (L) cm de permeio a planos adiposos e a musculatura glútea na face posterior da coxa. Segunda formação em região muscular na face posterior da coxa



(semimembranoso e adutor magno) medindo cerca de 1,8 (T) x 1,3 (AP) x 9,1 (L) cm. Quanto a avaliação de sistema nervoso central possui uma ressonância magnética do encéfalo realizada em janeiro de 2021 com presença de áreas focais de alteração de sinal nos hemisférios cerebelares e na cápsula interna direita, bem como no segmento pontino e aparentemente nos tálamos, provavelmente correspondendo a focos de vacuolização da mielina no contexto de NF.

Após as tomografias do serviço de origem, descritas acima, foi indicado biópsia excisional com resultado de anatomopatológico determinando neurofibroma plexiforme e linfonodos reacionais.

Durante acompanhamento no AMN, a paciente manteve importante queixa algica em membro superior esquerdo e membro inferior direito, além de deformidade dos membros mais proeminente em membro inferior esquerdo, associada a escoliose toracolombar significativa e alteração da marcha decorrente dessas alterações. Além disso, a paciente apresentava alodínia comprometendo atividades da vida diária, como tomar banho ou brincar e elevado absenteísmo escolar. Ainda, persistia redução do apetite, ocasionando emagrecimento que culminou em desnutrição, com *z-score* de índice de massa corporal (IMC) para idade de -2,86 em dezembro de 2022.

Para quantificar os impactos na vida desta paciente, foram usadas escalas com variáveis quantitativas e contínuas. Na Escala de Faces de Dor de Wong-Baker, por exemplo, há uma série de rostos que variam de um rosto sorridente (sem dor) a um rosto chorando (pior dor). É escolhida a face que melhor representa a intensidade de sua dor, atribuindo pontuação de 0 a 10 e, quanto maior numeração maior intensidade algica. A paciente em questão sempre pontuava nas consultas face correspondente a dor intensa e a pior dor. Além desta escala, foi utilizado o questionário *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL), versão adaptada para a língua portuguesa, sendo um importante instrumento de avaliação da qualidade de vida utilizado neste trabalho.<sup>18,19</sup> Caracterizado como uma ferramenta relacionada à saúde desenvolvida para mensurar objetivamente como os problemas de saúde ou tratamentos médicos afetam a vida diária e o bem-estar emocional de crianças e adolescentes, assim como o impacto desses fatores nos seus familiares, são avaliados os domínios quanto ao físico, emocional, relações sociais e performance acadêmica.<sup>18,19</sup> O resultado final é uma média das subescalas que varia de 0 a 100 que corresponde respectivamente a

baixa e alta qualidade de vida. O PedsQL é uma mensuração individual podendo ser aplicada rotineiramente nas consultas para parâmetros comparativos de evolução.<sup>18,19</sup>

O PedsQL 4.0 é composto por 23 itens que avalia grau de dificuldade de atividades de vida diária, sendo quantificado quanto as respostas: nunca, quase nunca, algumas vezes, frequentemente, quase sempre, correspondendo respectivamente a pontos (0, 1, 2, 3, 4, 5), essa classificação varia conforme grupos de faixa etárias. Após, o examinador calculará de maneira inversamente proporcional pois quanto maior a dificuldade de realização das atividades menor a qualidade de vida. Assim os pontos corresponderam ao escore (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0), a soma dos valores será dividido pela totalidade de perguntas, resultando no valor final (0 a 100).<sup>19</sup>

A escala foi aplicada em consulta em setembro de 2023 quantificada 24 pontos na PedsQL correspondendo a qualidade de vida significativamente comprometida e, nos quesitos relato dos pais sobre a criança obteve 35 pontos, também indicando baixa qualidade de vida

Diante do diagnóstico de NF1 e neurofibromas plexiformes irressecáveis causando significativa morbidade foi solicitado início do Selumetinibe na dose de 25 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia, uma vez que este medicamento foi liberado pela ANVISA para esta patologia nesta faixa etária. A paciente teve êxito na aquisição da droga em setembro de 2023 pelo SUS (Sistema Único de Saúde) através de processo judicial que obteve liminar favorável ao início imediato da droga. Com isso, a paciente em questão foi a primeira do estado da Bahia a receber a medicação em uma instituição pública.

Após 2 meses de terapêutica medicamentosa com selumetinibe ocasionou redução algica considerável sendo relatados pela genitora, apesar de não visualizar redução tumoral inicial. Corroborando com as descrições na literatura de benefício na redução das dores precocemente sem relação apenas a dor secundária ao efeito compressivo ou ao tamanho do tumor.

Com 11 meses do início da terapêutica foram aplicadas novamente as escalas de dor, em agosto de 2024, a paciente referiu durante consulta dor nível 3 em 10

(intensidade leve). No questionário PedsQL, a criança totalizou 82 pontos e a avaliação da genitora foi de 74 pontos, apresentando melhora consistente da dor e, conseqüentemente, da qualidade de vida. Ao exame físico foi notória a regressão da escoliose lombosacra, melhora da marcha e avanço na alimentação com transição de desnutrição para eutrofia, z-score de -1,86 de IMC para idade. (Figura 1)

**Figura 1: A:** Paciente desnutrida com escoliose severa e presença de neurofibroma plexiforme em região de nádega esquerda estendendo-se a coxa em setembro 2023. **B:** Evidenciada melhora nutricional e da escoliose. Redução do neurofibroma plexiforme em nádega esquerda e coxa, com região de nádegas e membros inferiores mais simétrica, em agosto de 2024.



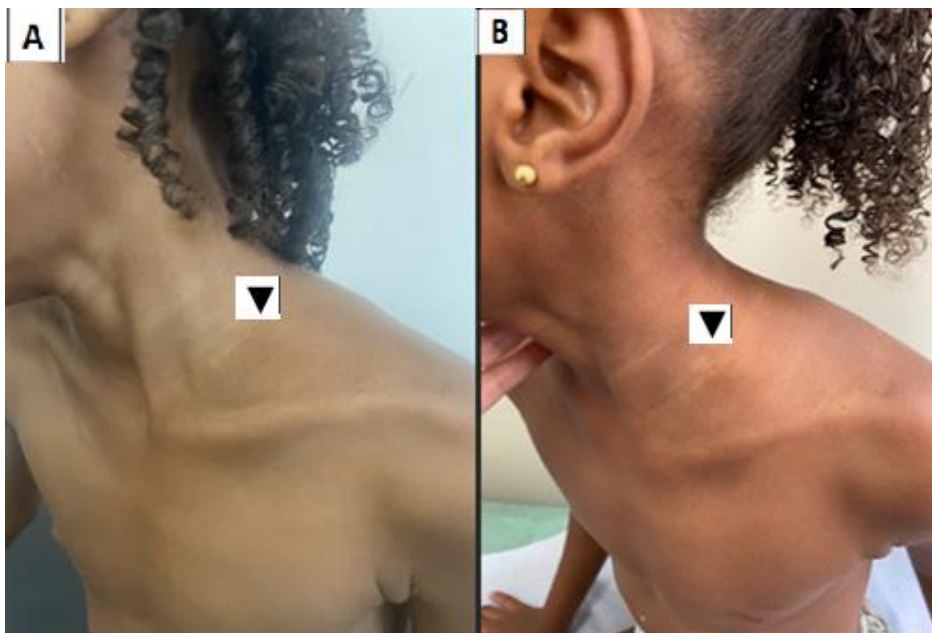
Fonte: acervo pessoal da autora.

**Figura 2:** Neurofibroma plexiforme em nádega e coxa esquerda, imagem A realizada em Setembro 2023 e B em agosto de 2024 evidenciando redução tumoral e aumento musculatura.



Fonte: acervo pessoal da autora.

**Figura 3:** Localização de neurofibroma plexiforme indicado pelas setas, imagem A em setembro 2023 e imagem B em agosto de 2024, mantendo padrão ao exame.



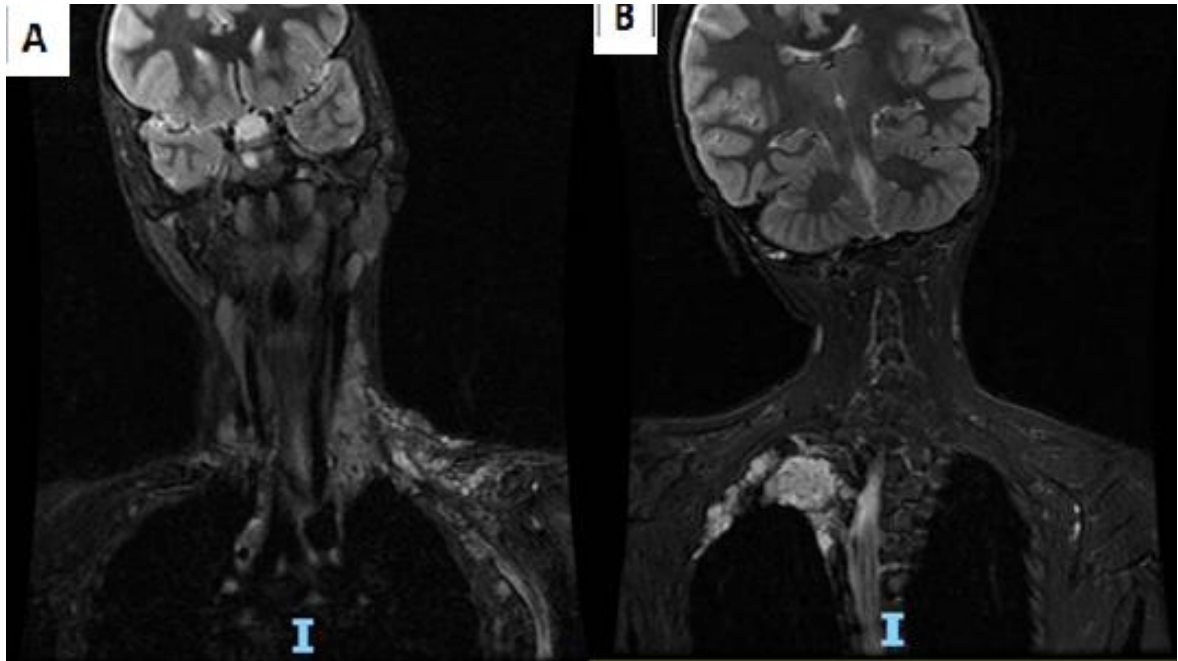
Fonte: acervo pessoal da autora.

Efeitos adversos iniciais como náuseas foram relatados pela paciente, porém bem controlados com antieméticos. Em 11 meses de tratamento não ocorreram efeitos adversos graves como alterações cardíacas na fração de ejeção ou alterações hepáticas ou elevação de creatinofosfoquinase (CPK). Fração de ejeção (FE) em ecocardiograma controle após 4 meses de uso contínuo do selumetinibe manteve-se preservada FE 74%.

Durante a reavaliação em agosto de 2024, foram realizados novos exames de imagem, desta vez utilizada ressonância nuclear magnética (RNM). A última RNM realizada havia sido em janeiro de 2021 em membro inferior esquerdo, caracterizando a lesão de neurofibroma plexiforme ao longo de toda a coxa até cerca de 17,8 cm da interlinha articular do joelho com espessura máxima estimada em 3,3 cm. Em agosto de 2024, nova RNM desta localização descreve 15 cm no eixo longitudinal e 1 cm de diâmetro demonstrando redução de aproximadamente 16% no eixo longitudinal e 70% em espessura.

Na RNM de pescoço e do tórax, mantém-se descrição de espessamento nodular em plexo cervical esquerdo e da região torácica superior direita, sugestivas de neurofibromas plexiformes (NP), porém em laudo descritivo não dimensionado a lesão. RNM de quadril revela lesões de NP em forames sacrais à esquerda, as maiores no neuroforame esquerdo S1-S2 com cerca de 0,6 cm de diâmetro, além de outra massa no plexo sacral, ultrapassando o forame obturador, envolvendo o nervo ciático, alcançando espessura de 1,2 cm, e extensão longitudinal de 10,0 cm, até a altura do terço diafisário proximal do fêmur. Foram evidenciadas, ainda, lesões sugestivas de NP em fossas ísquio-retal e ísquio-anal esquerdas, infiltrando o músculo glúteo máximo. Este ventre muscular apresentava redução volumétrica e infiltração adiposa discreta, traduzindo alterações involutivas e infiltração extensa da pele na região glútea esquerda estendendo-se na da face póstero-lateral da coxa no terço proximal, compatível com neurofibroma difuso cutâneo, com espessura de 1,0 cm, mensuração estimada em 12,0 cm no eixo látero-lateral e 15,0 cm no longitudinal.

**Figura 4:** Na RNM de pescoço e do tórax, mantém-se descrição de espessamento nodular em plexo cervical esquerdo (visualizado em imagem A) e da região torácica superior direita (imagem B), sugestivas de neurofibromas plexiformes (NP). Imagens de RM de agosto de 2024.



Fonte: obtido de prontuário da paciente.

**Figura 5:** RNM de quadril (agosto 2024) revela lesões de NP em forames sacrais à esquerda, além de outra massa no plexo sacral, ultrapassando o forame obturador, envolvendo o nervo ciático, estendendo-se até a altura do terço diafisário proximal do fêmur. Lesões sugestivas de NP em fossas ísquio-retal e ísquio-anal esquerdas, infiltrando o músculo glúteo máximo.



Fonte: obtido de prontuário da paciente.

Quanto a RNM, o exame possui algumas limitações, como difícil acesso e alto custo, realização em diferentes serviços, dificultando laudos comparativos com os exames prévios. As mensurações bidimensionais dos exames prévios não descrevem, muitas vezes, o volume das lesões, dificultando assim a comparação volumétrica e a evolução do paciente.

A paciente em questão apresentou benefícios clínicos significativos com a terapia com impacto positivo na qualidade de vida, redução da intensidade da dor e melhora da marcha, diminuição das deformidades. Não houve registro de efeitos colaterais graves, e o medicamento foi bem tolerado no período. A paciente continua em acompanhamento com a equipe assistente e em uso deste medicamento.

## 6.2 Revisão de literatura

A aprovação do selumetinibe para NP foi decorrente de um trabalho realizado por Gross e colaboradores em 2020 que avaliaram a eficácia desse medicamento em pacientes com NF1 e neurofibromas plexiformes sintomáticos.<sup>16</sup> Neste estudo de fase II, os participantes que receberam selumetinibe mostraram uma redução média de 20-50% no volume dos tumores.<sup>17</sup> Além disso, muitos pacientes relataram alívio da dor e melhorias na função física e qualidade de vida.<sup>17</sup> Esses resultados foram particularmente notáveis, diante de uma patologia até então sem terapêutica e praticidade pela administração oral e com boa tolerabilidade. Por consequência, culminou na aprovação do selumetinibe pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos (EUA) em abril de 2020 para crianças a partir de 2 anos de idade com NPs sintomáticos e inoperáveis.<sup>16</sup>

Em 2022 Gross e colaboradores continuaram a pesquisa acerca do selumetinibe também em crianças com NP inoperáveis assintomáticos, porém que estariam em risco de desenvolver morbidade devido à localização.<sup>18</sup> Foram considerados como risco de maior morbidade os NP que acometem cabeça, pescoço, proximidade com via aérea ou grandes vasos, bem como lesões que causassem compressão nervosa com perda de função motora como por exemplo acometimento braquial ou ainda locais de maior risco de desfiguração como em face.<sup>18</sup> Os resultados do uso do selumetinibe neste grupo de pacientes assintomáticos obtiveram resultados semelhantes ao trabalho anterior em 2020 nos sintomáticos em relação a redução do volume tumoral.<sup>18</sup> Entretanto, ainda com dados e amostra insuficiente para evidenciar benefício clínico e redução de morbidade.<sup>18</sup> Por necessitar de maior investigação este perfil de paciente com NP assintomático ainda não está sendo contemplado com o uso do medicamento, porém este primeiro teste traz expectativa promissora também para este público.<sup>18</sup>

A avaliação do paciente com NP exige exames de imagem para triagem, mensuração de resposta tumoral e avaliação pré-operatória.<sup>2,16</sup> O exame mais indicado tem sido a ressonância magnética<sup>2</sup>. Quanto a resposta clínica ainda não há uma padronização, porém, um estudo feito por Andrea M. Gross e colaboradores, adaptou esta avaliação fazendo uso de escalas bem estabelecidas como escalas de avaliação numérica da dor, representando a graduação da intensidade algica de 0 a 10<sup>2</sup>. Outra escala de utilidade o Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida – PedsQL



4.0 que avalia crianças e adolescentes entre 2-18 anos quantificada de 0 a 100 foi a qualidade de vida relacionada à saúde <sup>2,19</sup>

A dor é um dos sintomas mais prevalentes e limitantes na NF1, todavia, os mecanismos são poucos esclarecidos.<sup>6</sup> A dor intolerável secundária a NP é um potencial critério para indicação do selumetinibe, em um futuro próximo.<sup>6</sup> Todavia, maiores ensaios clínicos são necessários. As vias de dor podem ser potencializadas pela ativação de MEK, sendo a inibição deste receptor uma importante medida para controle algico seja por etiologia neuropática, nociceptiva, inflamatória ou visceral <sup>6</sup>. Por este motivo, foi identificado que há alívio significativo da dor precocemente, sem estar relacionado apenas com volume tumoral ou compressão de estruturas. Os pacientes vêm demonstrando atenuação da dor nos primeiros 2 meses de tratamento; melhora da funcionalidade e da força motora com 1 ano em uso do Selumetinibe <sup>2, 5, 6</sup>

Uma pesquisa realizada na década de 90 mostra que a proteína ERK (Extracellular Signal-Regulated Kinase), uma quinase regulada por sinais extracelulares, é rapidamente ativada por estímulos nocivos em neurônios específicos da medula espinhal, especialmente nas camadas envolvidas no processamento de sinais dolorosos.<sup>20</sup> Essa ativação ocorre predominantemente por meio dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), que são um tipo específico de receptor de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central. <sup>20</sup> A ativação da ERK está fortemente associada ao aumento da sensibilidade à dor.<sup>20</sup> Inibir a ativação da ERK resulta em uma redução significativa da hipersensibilidade, evidenciando a importância da via de sinalização da ERK na regulação da resposta dolorosa.<sup>20</sup> Assim, a ERK envolve a via de sinalização Ras/MAPK que corresponde a via do mecanismo de ação do selumetinibe.

A duração ideal do tratamento com selumetinibe para neurofibromas periféricos (NP) ainda não é bem definida. Estudos mostram que, após tratamentos de 2 a 4 anos, a descontinuação medicamentosa retomou crescimento tumoral.<sup>6</sup> Não havendo benefício na descontinuidade sobretudo nos pacientes mais jovens que apresentam maior tendência de crescimento tumoral próprio da NF1 e que não apresentaram efeitos adversos graves.<sup>6</sup> É relevante salientar que não foi observado resistência a droga. <sup>1</sup>

Um trabalho realizado por Fangusaro J, Fisher MJ, Ferner RE, Weiss BD, et al. com duração de 4 anos demonstrou benefício clínico com o Selumetinibe em crianças

com neurofibromas plexiformes, além de reduzi-los ainda desacelera significativamente o crescimento desses tumores com relevante melhoria na intensidade da dor, com efeito positivo por um período estendido para 4 anos, não identificando problemas adicionais na segurança do uso da droga.<sup>5</sup> Apesar de na maioria dos casos ser bem tolerado, o Selumetinibe não é isento de efeitos adversos.<sup>5,20</sup>

Os efeitos adversos mais graves do selumetinibe estão relacionados à toxicidade oftalmológica, cardíaca e hepática, porém não tem sido comum e tendem a resolução ao reduzir dose ou interromper a administração do medicamento.<sup>5,20</sup> Sendo assim, recomenda-se o rastreamento cardiológico regular com ecocardiograma, devido ao risco de redução assintomática da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.<sup>5,20</sup> Além disso, é importante realizar avaliações oftalmológicas para monitorar acuidade visual, com atenção especial para possíveis acometimentos da retina e do cristalino.<sup>5,20</sup> A função hepática deve ser acompanhada por meio de exames laboratoriais regulares.<sup>5,20</sup>

Em geral, pacientes relatam mais frequentemente sintomas gastrointestinais, como náuseas e vômitos, além de erupções cutâneas, paroníquia, acne e detecção laboratorial de elevação de CPK (creatino fosfoquinase) assintomática.<sup>5,20</sup> A maioria desses efeitos tem sido bem tolerados.<sup>5,20</sup>

A frequência de exames para monitoramento ainda não é bem estabelecida e deve ser individualizada. Dombi e colaboradores sugerem ecocardiograma a cada 4 meses nos primeiros 2 anos de tratamento. Posteriormente a cada 6 meses. Avaliação oftalmológica inicialmente no 4º mês e com 1 ano de tratamento, após anualmente.<sup>5</sup>

## 7 CONCLUSÃO

A utilização do selumetinibe no tratamento de neurofibromas plexiformes (NP) em crianças representa um avanço significativo na terapia para pacientes com neurofibromatose tipo 1 (NF1)<sup>1-19;21</sup>. Os dados clínicos demonstram que o selumetinibe é eficaz na indução da redução tumoral em uma porcentagem significativa de crianças, resultando em melhorias na qualidade de vida, alívio da dor e diminuição das deformidades associadas aos NP.<sup>1-19;21</sup> Além disso, o perfil de segurança do medicamento é na grande maioria favorável, com efeitos colaterais leves e gerenciáveis.<sup>1-19;21</sup>

Embora ainda existam lacunas no conhecimento, especialmente em relação ao seu uso a longo prazo e na identificação de potenciais riscos, os benefícios clínicos observados justificam sua adoção como uma opção de tratamento viável.<sup>1-19</sup> O acompanhamento contínuo e a educação dos pacientes e familiares sobre os sinais de toxicidade são essenciais para otimizar os resultados do tratamento.<sup>21</sup> Em suma, o selumetinibe se apresenta como uma ferramenta promissora no manejo dos NP em crianças, contribuindo para melhorar a qualidade de vida e a saúde geral dessa população.<sup>1-19</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1–Related Plexiform Neurofibromas. *New England Journal of Medicine*. 2016 Dec 29;375(26):2550–60.
2. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 9;382(15):1430–42.
3. Gross AM, Glassberg B, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 and asymptomatic inoperable plexiform neurofibroma at risk for developing tumor-related morbidity. *Neuro Oncol*. 2022 Nov 2;24(11):1978-1988. doi: 10.1093/neuonc/noac109. PMID: 35467749; PMCID: PMC9629448.
4. Solares I, Viñal D, Morales-Conejo M, Rodriguez-Salas N, Feliu J. Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review. *ESMO Open*. 2021 Aug;6(4):100223.
5. Gross AM, Dombi E, Wolters PL, Baldwin A, Dufek A, Herrera K, et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro-Oncology*. 2023 Apr 28;25(10):1883–94.
6. Peter, Gross AM, Srivandana Akshintala, Blakeley JO, Gideon Bollag, Cannon A, et al. MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus. *Neuro-oncology*. 2022 Jul 5;24(11):1845–56.
7. Galvin R, Watson AL, Largaespada DA, Ratner N, Osum S, Moertel CL. Neurofibromatosis in the Era of Precision Medicine: Development of MEK Inhibitors and Recent Successes with Selumetinib. *Current Oncology Reports*. 2021 Mar 15;23(4).

8. Campagne O, Yeo KK, Fangusaro J, Stewart CF. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Selumetinib. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020 Dec 23;60(3):283–303.
9. Suenobu S, Terashima K, Akiyama M, Oguri T, Watanabe A, Sugeno M, et al. Selumetinib in Japanese pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas: An open-label, phase I study. *Neuro-Oncology Advances* [Internet]. 2023;5(1):vdad054. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37287695/>
10. Cacchione A, Fabozzi F, Carai A, Giovanna Stefania Colafati, Giada Del Baldo, Rossi S, et al. Safety and Efficacy of Mek Inhibitors in the Treatment of Plexiform Neurofibromas: A Retrospective Study. *Cancer Control* [Internet]. 2023 Jan 4;30:107327482211449-107327482211449. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9830579/>
11. Gross AM, Dombi E, Widemann BC. Current status of MEK inhibitors in the treatment of plexiform neurofibromas. *Child's Nervous System*. 2020 Jun 30;36(10):2443–52.
12. Galvin R, Watson AL, Largaespada DA, Ratner N, Osum S, Moertel CL. Neurofibromatosis in the Era of Precision Medicine: Development of MEK Inhibitors and Recent Successes with Selumetinib. *Current Oncology Reports*. 2021 Mar 15;23(4).
13. Merlán Hermida A, Aroza Espinar M, Puente Fernández A. Neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen). *Medicina Clínica*. 2019 Oct;153(8):e44.
14. Yang X, Hyun Kyoo Yoo, Amin S, Cheng WY, Sundaresan S, Zhang L, et al. Clinical and humanistic burden among pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma in the USA. 2022 May 17;38(8):1513–22.
15. Armstrong AE, Belzberg AJ, Crawford JR, Hirbe AC, Wang ZJ. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer*. 2023 Jun 16;23(1).
16. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, Dombi E, Ahlawat S, Akshintala S, et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro-Oncology*. 2022 Jun 3;24(11):1827–44.

17. Mehta GU, Barone AK, Bradford D, Larkins E, Kim J, Pai-Scherf L, et al. US Food and Drug Administration regulatory updates in neuro-oncology. *Journal of Neuro-Oncology*. 2021 Jun 22;153(3):375–81.
18. Ma Y, Gross AM, Dombi E, Pemov A, Choi K, Chaney K, et al. A molecular basis for neurofibroma-associated skeletal manifestations in NF1. *Genetics in Medicine [Internet]*. 2020 Nov 1;22(11):1786–93. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41436-020-0885-3>
19. Scarpelli AC, Paiva SM, Pordeus IA, Ramos-Jorge ML, Varni JW, Allison PJ. Measurement properties of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™) cancer module scale. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008;6(1):7.
20. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MTRA, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM, et al. Qualidade de vida de crianças e adolescentes de São Paulo: confiabilidade e validade da versão brasileira do questionário genérico Pediatric Quality of Life Inventory™ versão 4.0. *Jornal de Pediatria*. 2008 Aug;84(4).
21. Baldo F, Grasso AG, Cortellazzo Wiel L, Maestro A, Trojniak MP, Murru FM, et al. Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. *Pediatric Drugs*. 2020 Jun 6;22(4):417–23.

**ANEXO 1 – Questionário de qualidade de vida (PedsQL) aplicado nos pacientes pediátricos (5-7anos)**

**INSTRUMENTO: “PEDIATRIC QUALITY OF LIFE: QUESTIONARIO  
PEDIÁTRICO SOBRE QUALIDADE DE VIDA”  
VERSÃO PORTUGUÊS (BRASIL)**

Nº de identificação: \_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_\_

**TM**  
**PedsQL**  
Questionário pediátrico  
sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Português (Brasil)




**RELATO DA CRIANÇA (5 a 7 anos)**

Instruções para o entrevistador:

*Eu vou te fazer algumas perguntas sobre coisas que podem ser difíceis para algumas crianças. Eu quero saber se cada uma dessas coisas pode ser difícil para você. Mostre à criança a página com as carinhas e conforme você for lendo as frases abaixo aponte a resposta correspondente.*

*Se isso nunca é difícil, aponte a carinha sorridente.  
Se isso algumas vezes é difícil, aponte a carinha do meio.  
Se isso quase sempre é difícil, aponte a carinha zangada.*

*Eu vou ler as perguntas uma por uma. Quando eu acabar de ler uma pergunta, você vai apontar a resposta para me dizer se isso é difícil para você. Vamos treinar primeiro.*

|                                       | Nunca   | Algumas vezes   | Quase sempre  |
|---------------------------------------|---|---|---|
| Para você é difícil estalar os dedos? |  |  |  |

Para determinar se a criança respondeu corretamente à pergunta ou não, peça-lhe que mostre como estala os dedos. Repita a pergunta se a criança mostrou uma resposta diferente da ação.

**Pense em como você tem se sentido durante as últimas semanas. Por favor, escute cada uma das frases com bastante atenção e me conte se cada uma destas coisas é difícil para você.**

Depois de ler o item mostre à criança a página com as carinhas. Se ela hesitar ou parecer não saber como responder, leia as opções de resposta enquanto aponta as carinhas.

| <b>CAPACIDADE FÍSICA (é difícil...)</b>   | <b>Nunca</b> | <b>Algumas vezes</b> | <b>Quase sempre</b> |
|---|--------------|----------------------|---------------------|
| 1. Você acha difícil andar?   | 0            | 2                    | 4                   |
| 2. Você acha difícil correr?  | 0            | 2                    | 4                   |
| 3. Você acha difícil fazer exercícios físicos ou esportes?                            | 0            | 2                    | 4                   |
| 4. Você acha difícil levantar coisas pesadas?   | 0            | 2                    | 4                   |
| 5. Você acha difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro?                          | 0            | 2                    | 4                   |
| 6. Você acha difícil ajudar nas tarefas domésticas (como apanhar os seus brinquedos)? | 0            | 2                    | 4                   |
| 7. Você sente dor? ( <i>Onde?</i> _____)  | 0            | 2                    | 4                   |
| 8. Você se sente cansado/a demais para brincar?                                       | 0            | 2                    | 4                   |

**Lembre-se, você vai me contar se isto tem sido difícil para você durante as últimas semanas**

| <b>ASPECTO EMOCIONAL (é difícil...)</b>             | <b>Nunca</b> | <b>Algumas vezes</b> | <b>Quase sempre</b> |
|---|--------------|----------------------|---------------------|
| 1. Você sente medo?                                 | 0            | 2                    | 4                   |
| 2. Você se sente triste?                            | 0            | 2                    | 4                   |
| 3. Você sente raiva?                                | 0            | 2                    | 4                   |
| 4. Você dorme mal?                                  | 0            | 2                    | 4                   |
| 5. Você se preocupa com que vai acontecer com você? | 0            | 2                    | 4                   |

| <b>ASPECTO SOCIAL (é difícil...)</b>                                 | <b>Nunca</b> | <b>Algumas vezes</b> | <b>Quase sempre</b> |
|--|--------------|----------------------|---------------------|
| 1. Você acha difícil conviver com outras crianças?                   | 0            | 2                    | 4                   |
| 2. As outras crianças dizem que não querem brincar com você?         | 0            | 2                    | 4                   |
| 3. As outras crianças implicam com você?                             | 0            | 2                    | 4                   |
| 4. As outras crianças fazem coisas que você não consegue fazer?      | 0            | 2                    | 4                   |
| 5. Você acha difícil acompanhar as brincadeiras com outras crianças? | 0            | 2                    | 4                   |

| <b>ATIVIDADE ESCOLAR (é difícil...)</b>                               | <b>Nunca</b> | <b>Algumas vezes</b> | <b>Quase sempre</b> |
|---|--------------|----------------------|---------------------|
| 1. Você acha difícil prestar atenção na aula?                         | 0            | 2                    | 4                   |
| 2. Você esquece as coisas?  | 0            | 2                    | 4                   |
| 3. Você acha difícil acompanhar a sua turma nas tarefas escolares?    | 0            | 2                    | 4                   |
| 4. Você falta à aula porque você não se sente bem?                    | 0            | 2                    | 4                   |
| 5. Você falta à aula porque você tem que ir ao médico ou ao hospital? | 0            | 2                    | 4                   |



**ANEXO 2 – Questionário de qualidade de vida (PedsQL) aplicado aos pais dos pacientes pediátricos com idade entre 5-7 anos**

**INSTRUMENTO: “PEDIATRIC QUALITY OF LIFE: QUESTIONÁRIO  
PEDIÁTRICO SOBRE QUALIDADE DE VIDA”  
VERSÃO PORTUGUÊS (BRASIL)**

Nº de identificação: \_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_\_

**TM**  
**PedsQL**  
Questionário pediátrico  
sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Português (Brasil)

**RELATO DOS PAIS SOBRE O FILHO / A FILHA (5 a 7 anos)**

**INSTRUÇÕES**

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **o seu filho / a sua filha** pode ter dificuldade.  
Por favor, conte-nos se **o seu filho / a sua filha tem tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um “X” no número:

- 0 se ele / ela **nunca** tem dificuldade com isso
- 1 se ele / ela **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2 se ele / ela **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3 se ele / ela **freqüentemente** tem dificuldade com isso
- 4 se ele / ela **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.  
Caso não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

*Durante o ÚLTIMO MÊS, o seu filho / a sua filha tem tido dificuldade com cada uma das coisas abaixo?*

| <b>CAPACIDADE FÍSICA (dificuldade para...)</b>               | <b>Nunca</b> | <b>Quase nunca</b> | <b>Algumas vezes</b> | <b>Freqüentemente</b> | <b>Quase sempre</b> |
|--|--------------|--------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| 1. Andar mais de um quarteirão                               | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 2. Correr  | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 3. Praticar esportes ou fazer exercícios físicos             | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 4. Levantar alguma coisa pesada                              | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 5. Tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a          | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 6. Ajudar nas tarefas domésticas, como apanhar os brinquedos | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 7. Sentir dor  | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 8. Ter pouca energia ou disposição                           | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |

| <b>ASPECTO EMOCIONAL (dificuldade para...)</b>      | <b>Nunca</b> | <b>Quase nunca</b> | <b>Algumas vezes</b> | <b>Freqüentemente</b> | <b>Quase sempre</b> |
|---|--------------|--------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| 1. Sentir medo ou ficar assustado/a                 | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 2. Ficar triste                                     | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 3. Ficar com raiva                                  | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 4. Dormir mal                                       | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 5. Se preocupar com o que vai acontecer com ele/ela | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |

| <b>ASPECTO SOCIAL (dificuldade para...)</b>                            | <b>Nunca</b> | <b>Quase nunca</b> | <b>Algumas vezes</b> | <b>Freqüentemente</b> | <b>Quase sempre</b> |
|--|--------------|--------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| 1. Conviver com outras crianças  | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 2. As outras crianças não quererem ser amigos dele / dela              | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 3. As outras crianças implicarem com o seu filho / a sua filha         | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 4. Não conseguir fazer coisas que outras crianças da mesma idade fazem | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 5. Acompanhar a brincadeira com outras crianças                        | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |

| <b>ATIVIDADE ESCOLAR (dificuldade para...)</b>    | <b>Nunca</b> | <b>Quase nunca</b> | <b>Algumas vezes</b> | <b>Freqüentemente</b> | <b>Quase sempre</b> |
|---|--------------|--------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| 1. Prestar atenção na aula                        | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 2. Esquecer as coisas                             | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 3. Acompanhar a turma nas tarefas escolares       | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 4. Faltar à aula por não estar se sentindo bem    | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |
| 5. Faltar à aula para ir ao médico ou ao hospital | 0            | 1                  | 2                    | 3                     | 4                   |

## ANEXO 3 – Publicação do resumo: Os efeitos do selumetinibe para tratamento de neurofibroma plexiforme secundário à neurofibromatose do tipo 1 em pacientes pediátricos: um relato de caso.



### Os efeitos do selumetinibe para tratamento de neurofibroma plexiforme secundário à neurofibromatose do tipo I em pacientes pediátricos: um relato de caso

Ana Beatriz Callou Sampaio Neves<sup>1</sup>, Antonio Marlos Duarte de Melo<sup>2</sup>,  
Ana Maria Marinho da Silva<sup>1</sup>, Jozina Maria Andrade Agareno<sup>1</sup>

**Introdução:** A neurofibromatose tipo 1 é uma doença genética que se manifesta clinicamente ainda na infância com máculas hiperocrômicas, neurofibromas cutâneos e neurofibromas plexiformes. Estes tumores são comuns na Neurofibromatose tipo 1 e causa de importante morbidade e impacto na qualidade de vida de crianças e adolescentes com esta patologia. Até recentemente, a cirurgia, quando indicada, era o único tratamento do neurofibroma e, muitas vezes, limitada, devido localização tumoral, morbidades e recidivas. Dessa forma, tornou-se imprescindível novas terapêuticas para esta doença. Foi, então, aprovado recentemente um medicamento chamado selumetinibe, um inibidor da MEK. **Relato de caso:** Este trabalho apresenta o caso de uma paciente de 7 anos, diagnosticada com neurofibromatose 1 e presença de neurofibromas plexiformes sintomáticos e irressecáveis em topografia de plexo sacral, envolvendo nervo ciático e plexo cervical esquerdo. Trata-se da primeira paciente de um Hospital Universitário da Bahia a fazer uso deste fármaco para neurofibromas plexiformes, estando entre os primeiros pacientes do Estado a iniciar uso do selumetinibe. Em uso deste medicamento há 11 meses com melhorias na qualidade de vida, sobretudo pela redução expressiva do quadro algico ainda nos primeiros 2 meses da terapia. Verificado, ainda, redução das dimensões do neurofibroma em membro inferior pelo exame físico quanto por meio de ressonância magnética. **Discussão:** Os neurofibromas plexiformes podem crescer de forma difusa ao longo dos nervos periféricos e são responsáveis por deformidades, dor e disfunção neurológica. O selumetinibe representa uma abordagem terapêutica promissora para estes tumores oferecendo uma opção não-cirúrgica para o manejo em pacientes pediátricos melhorando a qualidade de vida e controlando o crescimento tumoral. Quanto aos efeitos adversos recomenda-se monitorar função cardíaca, hepática e avaliação oftalmológica regular. No geral, tem sido uma droga bem tolerada.

1. Hospital Universitário Professor Edgard Santos - Salvador - BA - Brasil.

2. Universidade Federal da Bahia, UFBA - Salvador - BA - Brasil.

## ANEXO 4 - Termo de aprovação



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA – COREME  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS  
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA




---

### TERMO DE APROVAÇÃO

**Parecer do trabalho de Conclusão de Residência Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, como pré-requisito obrigatório para a conclusão do Programa de Residência Médica em Pediatria.**

**Aluno:** ANA BEATRIZ CALLOU SAMPAIO NEVES

**Professor-Orientador:** ANA MARIA MARINHO DA SILVA E JOZINA MARIA ANDRADE AGARENO

**Título:** Os Efeitos do Selumetinibe para Tratamento de Neurofibroma Plexiforme Secundário à Neurofibromatose do Tipo I em Pacientes Pediátricos: Um Relato de Caso e Revisão de Literatura.

**Relevância:** Alertar para caso que conta com terapia inovadora e eficaz para pacientes com NF1 em concomitância com revisão de literatura.

**Avaliação do desempenho do(a) aluno(a):** Boa postura. Foi clara e conseguiu demonstrar segurança e domínio do tema. Slides claros, legíveis e com boa estrutura.

**NOTA:** 9,4

**Salvador, 15 de dezembro de 2024.**

*Patrícia Ribeiro de Oliveira*

**Profa. Dra. Patrícia Ribeiro de Oliveira**  
**Supervisora do Programa de Residência Médica de Pediatria**  
**HUPES/ MCO/UFBA**