



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Talidomida: o fármaco revisitado

Alexandra Cláudia de Sousa Táboas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutora Joana Maria Massena Vedes

Coorientador: Professora Doutora Luiza Augusta Tereza Gil Breitenfeld
Granadeiro

Covilhã, maio de 2014

Dedicatória

Ao meu falecido avô Manuel Sousa, meu segundo pai, que partiu inesperadamente a meio do meu percurso académico e que tanto sonhou em assistir e abraçar-me no dia da minha formatura.

Agradecimentos

À Professora Doutora Luiza Granadeiro, membro do Conselho Geral do corpo de Professores e Investigadores da Universidade da Beira Interior e docente do Departamento de Ciências Médicas da referida Universidade, por ter traçado a linha orientadora que me guiou na elaboração deste trabalho e por ter sempre a disponibilidade, a perspicácia e as palavras de incentivo necessárias no momento certo. Agradeço-lhe o companheirismo, a amabilidade e a entrega total, tal como as críticas e sugestões que tanto me auxiliaram.

À Doutora Joana Vedes, internista do Hospital Sousa Martins, ULS da Guarda, E.P.E., coordenadora da Consulta de Doenças Autoimunes do referido Hospital e membros do Núcleo de Estudos de Doenças Autoimunes da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, pelo tempo dispensado, pela disponibilidade demonstrada e por me ter facultado o acesso ao caso clínico e aos trâmites legais de prescrição do fármaco nas instituições hospitalares em que é utilizado.

À Doutora Catarina Geraldês, hematologista do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., professora auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade, pelo esclarecimento de tantas dúvidas que surgiram durante a elaboração deste trabalho, mesmo não pertencendo a esta Academia.

À Dra. Marta Duarte e ao Sr. Fernando Pimenta, por me auxiliarem no estabelecimento dos contactos necessários na fase inicial.

A todos os professores, tutores, colegas e funcionários que me acompanharam durante estes seis anos de percurso académico, facilitando a aquisição e desenvolvimento de capacidades e aptidões.

À Joana Abreu, amiga de sempre, que tanto alento me deu durante todo este projeto, tal como às minhas colegas de casa e a todos os amigos que me ajudaram a ser feliz, conferindo-me a estabilidade emocional necessária para a prossecução deste caminho.

Ao meu namorado, por todo o amor, amizade, companheirismo e respeito demonstrados e por ter sido sempre o meu fiel conselheiro e incentivador ao longo deste percurso.

Aos meus pais e irmão, por terem feito de mim o que sou hoje. Obrigado por todo o esforço, paciência, compreensão, amor, orgulho e principalmente por todo apoio incondicional sempre demonstrado.

À minha família por serem a pedra basilar da minha vida.

Resumo

Introdução: A Talidomida, pequena molécula derivada do ácido glutâmico, começou a ser comercializada na década de 50 com intuíto hipnótico e sedativo e rapidamente se transformou num fármaco de prescrição maciça. Devido ao facto de ser um medicamento não sujeito a receita médica em quase todo o Mundo, acessível por isso à população em geral, integrou uma série de compostos de venda livre destinados ao alívio das cefaleias, ansiedade e vómitos nas grávidas, iniciando-se assim o nascimento exponencial de bebés com diversas malformações congénitas devidas aos efeitos teratogénicos do fármaco. Em 1962, quando já haviam nascido mais de 10.000 bebés com deficiências a ele associados (a chamada *"geração talidomida"*), o fármaco foi removido da lista dos medicamentos autorizados. Apesar da sua trágica carga histórica, este fármaco ressurgiu recentemente no panorama farmacêutico como uma possibilidade eficaz e promissora no tratamento de várias doenças inflamatórias, autoimunes e neoplásicas, como o Mieloma Múltiplo, dada a sua ação imunomoduladora, anti-inflamatória e anti-angiogénica. A sua reintrodução no mercado veio levantar algumas questões de índole ética e legislativa que viriam a ser resolvidas com a implementação de um apertado sistema de controlo de prescrição, designado como *"System for Thalidomide Education and Prescribing Safety"* - STEPS.

Objetivo: O propósito deste trabalho visa a abordagem das características, da história e da aplicabilidade atual deste fármaco, a partir dum caso clínico real em que a talidomida foi utilizada, com êxito e sem efeitos secundários, no âmbito das suas atuais indicações.

Materiais e métodos: Foi revisto o caso clínico da doente em questão, consultados documentos de instituições nacionais (HSM e Celgene) e efetuada uma revisão sistemática do tema a partir da análise de artigos científicos pesquisados em bases de dados internacionais (PUBMED) e em revistas nacionais.

Discussão: O plano terapêutico instituído no caso clínico de Mieloma Múltiplo apresentado, foi um regime que combinou a associação clássica de melfalan/prednisolona com a talidomida, tendo a doente entrado em remissão após cerca de um ano e dois meses de terapêutica. Este facto vai de encontro às evidências do potencial terapêutico da talidomida no Mieloma Múltiplo, já previamente descrito em diversos artigos e estudos científicos. Consegue pois perspetivar-se um futuro promissor para um fármaco com uma história trágica.

Palavras-chave: Talidomida, Mieloma Múltiplo, Usos Terapêuticos, Efeitos Adversos, Consequências Legislativas.

Abstract

Introduction: Thalidomide, a small molecule derived from glutamic acid, began to be marketed in the 50s as having hypnotic and sedative effects and quickly became a massive prescription drug. Because of the fact of not being subjected to medical prescription in almost everywhere in the world and by this, being accessible to the general population, it integrated a series of free sale compounds for the relief of headaches, anxiety and vomiting in pregnant women, thus starting the exponential birth of babies with various birth defects due to the teratogenic effects of the drug. In 1962, when there were more than 10,000 babies born with disabilities associated with it (the "thalidomide generation"), the drug was removed from the list of authorized medicines. Despite its entire historical burden, this drug recently re-emerged in the pharmaceutical scene as an effective and promising possibility in the treatment of a variety of inflammatory, autoimmune and neoplastic disorder, such as Multiple Myeloma, given its immunomodulatory, anti-inflammatory and anti-angiogenic action. Its return to the market has raised some ethical and legislative nature questions that would be resolved with the implementation of a tight prescription control system, designated as "System for Thalidomide Education and Prescribing Safety" - STEPS.

Objective: The purpose of this study is the approach of the characteristics, story and current applicability of this drug, by means of a real clinical case in which thalidomide was used successfully and without side effects, within their current indications.

Materials and methods: It was revised the clinical case of the patient in question, consulted national institutions' documents (HSM and Celgene) and performed a systematic review of the subject from the analysis of scientific papers surveyed in international databases (PUBMED) and national magazines.

Discussion: The treatment plan established in the presented multiple myeloma's clinical case, was a regimen which combined the classic association of melphalan/prednisolone with thalidomide, having the patient entered in remission after about a year and two months of therapy. This meets the evidence of the therapeutic potential of thalidomide in Multiple Myeloma, as previously described in several articles and scientific studies. A promising future for a drug with a tragic history can now be expected.

Keywords: Thalidomide, Multiple Myeloma, Therapeutic Uses, Adverse Effects, Legislative Consequences.

Índice

1 - Introdução	18
2 - O que é a talidomida?	20
2.1- Mecanismo de ação	22
2.2 - Efeitos adversos	25
2.3 - Consequências legislativas	27
3 - Revisitação do fármaco: aplicabilidade atual	28
3.1- Indicações aprovadas	28
3.1.1 - Mieloma múltiplo	28
3.1.2 - Eritema Nodoso Leproso	30
3.2 - Indicações não aprovadas	31
3.2.1 - Doenças autoimunes	31
3.2.1.1 - Prurigo Nodularis	31
3.2.1.2 - Lúpus Discoide Eritematoso e Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo	31
3.2.1.3 - Estomatite Aftosa, Doença de Beçhet e Aftose Complexa	32
3.2.1.4 - Pioderma Gangrenoso	34
3.2.1.5 - Doença de Crohn e Artrite Reumatóide	34
3.2.1.6 - Doença do Enxerto <i>Versus</i> Hospedeiro	34
3.2.2 - Dermatologia	34
3.2.3 - Ortopedia	35
3.2.4 - Gastroenterologia	35
3.2.5 - Outras aplicações	35
4 - Utilização da talidomida em Portugal	36
5 - Caso Clínico	38
6- Discussão	47
7 - Conclusão	48
8- Bibliografia	49
9- Anexos	56

Lista de Abreviaturas

AAS - Ácido Acetilsalicílico

AC - Auscultação Cardíaca

AINE - Anti-Inflamatórios Não Esteroides

ANAs - Antinuclear Antibodies

ANCAs - Anti-neutrophil Cytoplasmatic Antibodies

AP - Auscultação Pulmonar

BNP - B-type Natriuretic Peptide

BCNU- bis-chloroethylnitrosourea

bFGF - Basic Fibroblast Growth Factor

Ca - Cálcio

CK - Creatine Kinase

COX-2 - Ciclooxygenase-2

EGF - Epidemal Growth Factor

ENL - Eritema Nodoso Leproso

FA - Fibrilhação Auricular

FV - Função Ventricular

FSH - Follicle Stimulating Hormone

HBPM - Heparina Baixo Peso Molecular

HIV - Human Immunodeficiency Virus

IC - Insuficiência Cardíaca

ICAM - Intercellular Adhesion Molecule

IECA - Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

IGF-1 - Insulin-like Growth Factor-1

Talidomida: o fármaco revisitado

I κ B - Inhibitor of kappa B

IL - Interleucina

iNOS - Inducible Nitric Oxide Synthase

LH - Luteinizing Hormone

Linfócitos Th - Linfócitos T helper

MM - Mieloma Múltiplo

NF- κ B - Nuclear Factor - kappa B

NK - Natural Killer

PCR - Proteína C- Reativa

Rx - Raio X

SDF-1 α - Stromal cell-derived factor 1 alpha

STEPS - System for Thalidomide Education and Prescribing Safety

TA - Tensão Arterial

TNF- α - Tumor Necrosis Factor-alpha

TP - Tempo de Protrombina

TRAIL - TNF-related apoptosis-inducing ligand

U.S.FDA - United States Food and Drug Administration

VCAM - Vascular Cell Adhesion Molecule

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor

VS - Velocidade de Sedimentação

WHO - World Health Organization

WMA - World Medical Association

Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura da molécula de talidomida. [3]

Figura 2 - Mecanismos através dos quais a talidomida modula as respostas imunitárias e a angiogénese. [1]

Figura 3- Locais onde a talidomida atua na medula óssea de doentes com Mieloma Múltiplo. [2]

Figura 4 - Gravidade da Neuropatia e alteração da dose e regime do fármaco. [73]

1 - Introdução

A talidomida (α [N=ftalimido]glutarimida) é um derivado do ácido glutâmico que foi sintetizada pela primeira vez em 1954 pela companhia farmacêutica alemã Chemie Grunenthal. [1,2,3]

A molécula revelou ter efeitos semelhantes aos barbitúricos, sem acarretar, no entanto, o risco de depressão respiratória a eles associado.

Começou por ser prescrita, inicialmente, com intuitos sedativos. [2] Mais tarde, percebeu-se que, aliado ao efeito sedativo, tinha um efeito antiemético, pelo que começou a ser prescrita para as náuseas associadas à gravidez. [4]

Foi comercializada inicialmente pela Companhia que a produziu [3,4] e posteriormente vendida em todo o Mundo com cerca de 40 nomes comerciais, entre eles Contergan, Distaval, Talimol e Kevedon [2], não tendo, no entanto, nunca sido aprovada pela U.S.FDA uma vez que, persistiam dúvidas acerca da sua segurança no que respeitava aos efeitos adversos associados. [1,2]

Os primeiros bebés com malformações nasceram em 1956 na Alemanha [1], mas é em 1960 que são descritos na Alemanha Ocidental os primeiros casos de defeitos congénitos em crianças nascidas de mulheres medicadas com talidomida para controlo de enjoos durante a gestação [4].

Quando foi demonstrado o poder hipnótico e sedativo do fármaco, apenas um estudo de índole questionável tinha sido realizado, em roedores, para avaliação da teratogénese. Na era pré-talidomida, os testes em diversas espécies para despistar teratogénese não eram requeridos [2,5]. Foi a tragédia da talidomida que levou à alteração da legislação associada a ensaios clínicos em animais, tendo sido determinada a obrigatoriedade de incluir nesses ensaios pelo menos um primata, além de um roedor, uma vez que os ensaios somente em roedores têm pouca sensibilidade para avaliar os efeitos teratogénicos in útero nos humanos. [2, 6]

Os primeiros casos descritos de malformações congénitas relacionadas com a talidomida referiam a existência de crianças com focomelia, dismelia, amelia e hipoplasticidade óssea entre outros. [1]

O número exato de pessoas diretamente afetadas pela talidomida não é conhecido, mas estima-se que esteja entre os 5000 e os 10000 casos em todo o Mundo, tendo ficado conhecidos como “a geração talidomida”. No entanto, este número poderá estar subestimado, uma vez que vários abortos ocorreram devido ao fármaco mas, uma vez que não ficaram documentados, não entraram nas estatísticas. [7]

O mecanismo teratogénico da talidomida ainda não está totalmente esclarecido, mas pensa-se que estará relacionado com as suas capacidades anti-angiogénica e de inibição da produção de TNF- α , molécula de grande importância no desenvolvimento embrionário. [1,7]

O fármaco acabou por ser retirado do mercado no início dos anos 60. [1, 7, 8]

Em 1964, foi, no entanto, sugerido como possível alternativa terapêutica para as lesões de Eritema Nodoso Leproso, pelo médico israelita Jacob Sheskin. Este clínico terá utilizado a talidomida com objetivos sedativos num doente leproso, tendo verificado uma melhoria significativa das suas lesões cutâneas. [2] Em 1973, a talidomida foi considerada fármaco de primeira linha no ENL, no Congresso Internacional da Lepra e, em 1994, a WHO designou-a como fármaco de primeira escolha. [4]. No entanto, a talidomida apenas foi aprovada para esse fim pela U.S.FDA em 1998, uma vez que foi considerado necessário a implementação de um esquema de distribuição do fármaco que garantisse a sua segurança, do que resultou o sistema mais restritivo alguma vez implementado - o STEPS. [1, 9, 10]

Este passo foi o início de uma fase nova na história deste fármaco que, a partir daí, começou a ser estudado, de forma menos preconceituosa, com o intuito de descobrir outras possíveis aplicações e utilidades.

2 - O que é a talidomida?

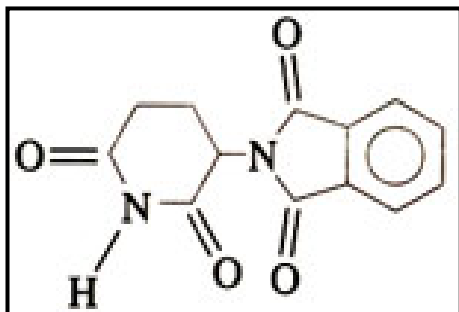


Figura 1 - Estrutura da molécula de talidomida [3]

A talidomida é um fármaco classificado como imunomodulador [9]. A sua molécula é um análogo do ácido glutâmico. Possui dois anéis: um colocado à esquerda de ftalimida e outro à direita de glutarimida com um átomo de Carbono assimétrico [3,11]. A fórmula química da talidomida é $C_{13}H_{10}N_2O_4$ e o seu peso molecular ronda os 258.2 gramas. [11] A molécula é insolúvel em éter, clorofórmio e benzeno e pouco solúvel em água. [3,11]

Esta molécula, sob condições fisiológicas de pH, sofre hidrólise espontânea nos seus dois enantiómeros, S (-) e R (+), sendo que estes são 5 vezes mais solúveis em água que a própria talidomida, que apresenta baixa solubilidade em água, como já foi acima referido. [1,11]

A forma S (-) relaciona-se com os efeitos teratogénicos e imunomoduladores através da inibição da produção do TNF- α nas células sanguíneas mononucleares do sangue periférico e liga-se numa percentagem de 65% às proteínas do plasma. A forma R (+) atua como sedativo através da ativação de recetores do diencéfalo e liga-se às proteínas do plasma numa percentagem de 55%. [1,11, 12]

No que respeita à farmacocinética da talidomida, a sua absorção, quando administrada por via oral, é lenta, continuando, no entanto, a ser esta a forma mais eficaz para a sua administração. A combinação com alimentos atrasa a sua absorção, mas não afeta a sua extensão total. Após ser absorvida, a talidomida sofre clivagem espontânea não enzimática, originando vários metabolitos, dos quais se desconhece a função. [13] É metabolizada quase que de forma exclusiva por hidrólise não enzimática e embora a metabolização hepática não seja significativa, uma parcela mínima é feita pelo citocromo P450. [9, 11]

Possui uma semi-vida de eliminação de 5 horas e uma duração de ação farmacológica de cerca de 24 horas.

A distribuição do fármaco no organismo não é influenciada de modo significativo pela idade, sexo e pelas funções renal e hepática.

Será relevante referir que a concentração de talidomida no esperma dos doentes é igual à sua concentração no plasma dos mesmos, o que explica os efeitos teratogénicos no feto quando é o homem que está sujeito ao tratamento e, não somente, quando é a mulher com potencial para engravidar.

O fármaco e os seus metabolitos são excretados na urina (> 90%), sendo a excreção fecal mínima. [11,14]

No que respeita às interações farmacológicas, há que destacar a potenciação pela Talidomida do efeito sedativo dos barbitúricos, álcool, ansiolíticos, hipnóticos, derivados de opiáceos, antipsicóticos e anti-histamínicos. [3,11]

Foram registados 18 casos de sobredosagem até uma dose máxima de 14.4 g, não havendo, no entanto, a referir mortes ou sequelas. Não existe antídoto conhecido para o fármaco.

Atualmente o titular da autorização de introdução no Mercado é a Celgene Europe Limited.

2.1- Mecanismo de ação

A talidomida apresenta-se como um fármaco com capacidades imunomoduladora, anti-inflamatória e anti-angiogénica. [9] O seu mecanismo de ação é complexo, tendo diversas formas de atuação que têm sido alvo de estudo ao longo do tempo, podendo mesmo afirmar-se que raros são os fármacos em Oncologia para os quais tantos mecanismos foram descritos. [15] Sendo sua característica um rol tão diverso de ações, destaco as abaixo apresentadas:

- Diminui a produção do TNF- α , IL-6 e IL-12 (fatores indispensáveis no crescimento celular e angiogénese);
- Modula a produção de citocinas como o IFN- γ , IL-2, IL-10 e IL-4;
- Modula a expressão das moléculas de adesão como o ICAM-1, VCAM-1, E-seletinas e L-seletinas;
- Atua sobre os linfócitos T de diversas forma abaixo descritas;
- Inibe os fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e o fator de crescimento de fibroblastos (bFGF), essenciais para a angiogénese;
- Promove a apoptose através da cascata das caspases; [16,17,18,19,20,21,22,23]

O TNF- α é produzido por macrófagos e células T ativadas, sendo um mediador importante em inflamação aguda. Ele intervém no recrutamento de neutrófilos e macrófagos para os locais onde são necessários, através da produção de quimiocinas e através da estimulação das células endoteliais que produzem moléculas de adesão . [16,24]

O papel da talidomida nos processos angiogénico, imunitário e inflamatório prende-se primordialmente com a inibição da produção de TNF- α , que está envolvido em todos eles. [1,9,25,26] O TNF- α , em condições fisiológicas, dá origem a uma via de sinalização intracelular que ativa, na sua fase final, o NF- κ B, componente presente constitutivamente no citoplasma celular, juntamente com inibidores específicos de si mesmo (I κ Bs). O NF- κ B desempenha um papel crucial na inflamação, uma vez que consegue penetrar no núcleo celular, após fosforilação das I κ Bs, ligando-se à região promotora de alguns genes proinflamatórios e imunomoduladores, como os genes respeitantes a citocinas (TNF- α), COX-2, iNOS e proteases, ativando desta forma a sua transcrição. [27,28,29]

Assim sendo, a ação da talidomida neste processo prende-se com a supressão da via acima descrita e consequentemente do NF- κ B. Esta supressão é possível através da inibição parcial da degradação de uma subunidade inibitória do NF- κ B (I κ B α), a qual permite, quando degradada por fosforilação, que o NF- κ B penetre no núcleo e regule a expressão dos genes. [9,27,28,30,31]

O NF- κ B é ativado pelo TNF- α mas, também, por outros estímulos inflamatórios como a IL-1, o ácido okadaico, o peróxido de hidrogénio, a ceramida, endotoxinas e radiação gama, sendo que todos estes agentes induzem a degradação dependente da fosforilação da proteína I κ B α , permitindo assim a translocação do NF- κ B para o núcleo, tal como já foi explicado acima. [27,28] No entanto, a talidomida apenas suprime esta via quando o estímulo ativador do NF- κ B é o TNF- α ou o peróxido de hidrogénio. [6,29]

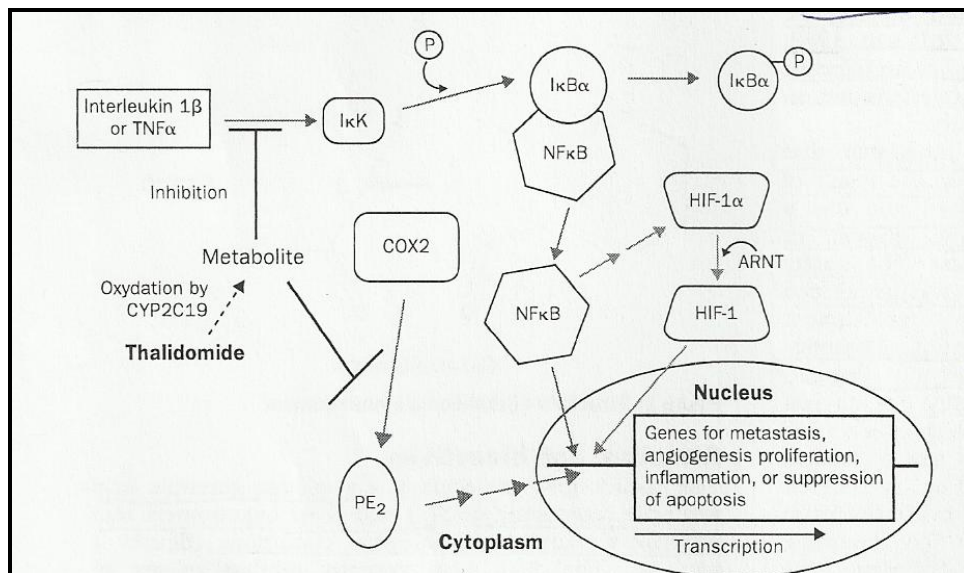


Figura 2- Mecanismos através dos quais a talidomida modula as respostas imunitárias e a angiogénese. [1]

Os níveis de IFN- γ , IL-6 e IL-12 são diminuídos, tais como os de TNF- α , enquanto os níveis das IL-2, IL-4 e IL-10 são aumentados. [16]

A modulação da expressão das moléculas de adesão como a VCAM-1, ICAM-1 e E-selectinas relaciona-se diretamente com a adesão das células ao microambiente. [16]

A ação da talidomida sobre os linfócitos T é complexa, interferindo com a sua estimulação, a sua proliferação e as suas respostas. O fármaco induz uma diminuição dos linfócitos T-CD4+ e um aumento dos linfócitos T-CD8+, levando portanto a um decréscimo na relação CD4/CD8. [13]. Ou seja, a talidomida tem capacidade de alterar a resposta imunitária do tipo Th1 para uma resposta Th2, deixando de haver uma resposta imune mediada pelas células T citotóxicas, geralmente associadas ao INF- γ e passando a existir uma resposta imune mediada por anticorpos associados à IL-4. Existe igualmente uma inibição da proliferação dos linfócitos T já estimulados. [13,16]

Tal como foi referido acima, a talidomida atua também através da inibição da produção do VEGF e do bFGF, bem como da resposta celular aos mesmos. Assim sendo, uma vez que o VEGF e o bFGF são essenciais no processo de angiogénese, a talidomida tem a

capacidade de inibir a formação de novos vasos sanguíneos, alterando o microambiente da medula óssea em doenças hematológicas como o Mieloma Múltiplo. Ensaios laboratoriais utilizando a córnea de coelhos, demonstraram a poderosa capacidade anti-angiogénica da talidomida através do bloqueio do VEGF e bFGF. [32,33,34] Existem ainda evidências de que a talidomida tem capacidade de bloqueio do EGF, que está também associado à proliferação e diferenciação de vários tecidos. [31]

2.2 - Efeitos adversos

Os efeitos secundários mais comumente descritos com a talidomida são a sonolência, as tonturas, as náuseas, as alterações de humor (agitação, confusão mental, psicose, hostilidade), o *rash* cutâneo, a obstipação, a neuropatia periférica, a patologia cardiovascular e alterações a nível hormonal e dos parâmetros da coagulação, com alta prevalência de fenómenos tromboembólicos. [3,4,11] O seu efeito adverso mais preocupante continua a ser a sua capacidade teratogénica que, na atualidade se encontra eficazmente controlado pelos apertados sistemas obrigatórios de segurança.

A sonolência acontece em cerca de 13 a 38% dos doentes e embora os mecanismos responsáveis pelas suas propriedades sedativas continuem a não ser bem conhecidos, pensa-se que envolvem a ativação dos recetores do ácido aminobutírico. [11,35]

O *rash* cutâneo associado à toma do fármaco é descrito como um exantema maculopapular pruriginoso que se inicia 10-14 dias após o início da terapêutica, começando no tronco e estendendo-se aos membros. Reações dermatológicas mais severas também podem ocorrer como é o caso da Necrólise Epidérmica Tóxica e do Síndrome de Stevens-Johnson, sendo no entanto mais comuns nos esquemas em que a talidomida é associada à dexametasona. [11,14,36] A terapêutica com talidomida deve ser suspensa a título permanente, assim que surja o *rash* cutâneo. [9,13]

A obstipação ocorre em cerca de 8 a 59% dos indivíduos, o que poderá dever-se à indução de uma certa inércia neuromuscular colónica com hipotonia. [11,14]

A neuropatia periférica é frequente, ocorrendo em baixo grau em mais de 80% dos doentes e em grau severo em 3-5%, geralmente após tratamentos de duração superior a 6 meses. Pode ser potencialmente grave dada a sua possível irreversibilidade. É geralmente descrita como parestesias ou disestesias distais, simétricas, com ou sem perda de sensibilidade. [14] Foram também descritos casos de perda de força muscular e sintomas e/ou sinais extrapiramidais. [3] Verifica-se geralmente uma melhoria acentuada e imediata da sintomatologia com a descontinuação do fármaco. No entanto, está também descrita uma perda de sensibilidade a longo prazo. [17,37]

Podem também ocorrer efeitos a nível cardiovascular, tais como síncope, edema (em 15 % dos doentes), arritmia cardíaca, mais especificamente bradicardia sinusal (em <25% dos doentes) e hipotensão. [9,14] O enfarte do miocárdio também foi notificado em alguns doentes com fatores de risco cardiovascular.

As manifestações do foro endocrinológico descritas consistem em hipotireoidismo e em alterações do ciclo menstrual, incluindo amenorreia. [13,14] A amenorreia induzida pela talidomida ainda não tem o seu mecanismo completamente esclarecido e, até que se prove o contrário, deve sempre presumir-se que corresponde a uma gravidez. A ocorrência de

amenorreias não gravídicas induzidas pelo fármaco foi descrita em mulheres jovens pré-menopáusicas, com uma média de idades de 36 anos, medicadas com talidomida para patologias que não o Mieloma Múltiplo, surgindo cerca de 6 meses depois do início do tratamento e revertendo espontaneamente após suspensão do mesmo. Em notificações documentadas em que houve avaliação hormonal, verificou-se que se associavam a níveis elevados de FSH/LH e baixos de estradiol.

A talidomida pode, ainda, aumentar as cargas virais em doentes positivos para o VIH. [14]

O uso do fármaco, principalmente em doentes oncológicos, aumenta significativamente o risco tromboembólico, [11] tanto a nível venoso (Trombose Venosa Profunda, Embolia Pulmonar) como a nível arterial (Enfarte do Miocárdio e Acidente Vascular Cerebral), sendo maior nos primeiros 5 meses de tratamento. Doentes com história de ocorrências tromboembólicas prévias ou a fazerem uso concomitante de agentes eritropoiéticos ou terapias hormonais, têm um risco aumentado. O uso de anticoagulação profilática tem sido preconizado por alguns investigadores que estão a usar a talidomida no contexto acima referido. [38] O uso de talidomida em combinação com a doxorrubicina em determinados esquemas utilizados em doentes oncológicos, aumenta ainda mais o risco trombótico. [11]

Alguns casos de leucopenia/neutropenia foram também descritos, tal como casos de eosinofilia, embora sejam muito raros. [11]

No caso da teratogénese associada ao uso da talidomida, há descrição de defeitos na formação dos membros, total ausência dos mesmos e anormalidades na formação dos órgãos internos. Em 65 a 75% dos casos apenas os membros superiores são afetados. O envolvimento único dos membros inferiores verifica-se em 2 a 5% dos casos. A coincidência de malformações nos membros superiores e inferiores ronda os 10 a 25%. [5] Existem, ainda, descrições de microtia, com o canal auditivo externo ausente ou oculto e, embora menos frequentemente, de lesões do ouvido interno e médio, lesões oculares (microftalmia ou anoftalmia) e anomalias renais e cardíacas.

Várias são as explicações que têm sido propostas para o aparecimento do efeito teratogénico, as quais se podem agrupar em seis categorias principais. Ou seja, a talidomida atua hipoteticamente: na afetação da replicação e transcrição do ADN, no impedimento da síntese ou função de fatores de crescimento, na condrogénese, na diminuição da capacidade angiogénica e na morte ou dano celular. [39]

2.3 - Consequências legislativas

No seguimento da tragédia associada à talidomida nos anos 50-60 e à falta de legislação sobre os ensaios clínicos para testar fármacos, a WMA redigiu, em 1964, a Declaração de Helsínquia que homologa os princípios éticos que devem orientar a investigação farmacológica em modelos humanos, incluindo a pesquisa sobre o material humano e os dados de identificação.

Segundo o artigo 12º da declaração acima referida, “a pesquisa médica envolvendo seres humanos deve estar em conformidade com os princípios científicos geralmente aceites e deve ser baseada no conhecimento minucioso da literatura científica, outras fontes de informação relevantes, investigação laboratorial e, quando apropriado, experimentação animal. O bem-estar dos animais utilizados para pesquisa deve ser respeitado.” [40]

A U.S.FDA e a Celgene Corporation, com o objetivo de reduzir ao mínimo as complicações associadas ao uso da talidomida, desenvolveram protocolos rigorosos para a utilização do fármaco, com precauções *standard* a ser aplicadas aquando da sua prescrição (pelo médico), do seu fornecimento (pela instituição) e do seu armazenamento e uso (pelo doente). Protocolos esses, de carácter obrigatório em qualquer instituição de saúde e para qualquer prescriptor e utilizador, independentemente do contexto clínico. [10]

Algumas das regras constantes nesses protocolos são a proibição da toma do fármaco por gestantes, o início da toma pelas mulheres um mês depois do último episódio de relações sexuais das quais possa ter resultado uma gravidez, a obrigatoriedade do pedido de um teste de gravidez antes da prescrição do fármaco, a obrigatoriedade do uso de contraceção por parte do homem e da mulher durante o tempo de uso do fármaco, a proibição da partilha da medicação com terceiros e a obrigação do seu armazenamento em local seguro. [10]

De relevar ainda a obrigatoriedade de todos os doentes assinarem um consentimento informado após garantirem ter recebido e compreendido todas as informações sobre o fármaco, constantes dum prospeto fornecido pela empresa, cuja leitura é obrigatória para o utente e/ou familiar responsável e, ainda um compromisso de honra em como assumem que irão cumprir todas as recomendações que lhes são dadas pelo médico prescriptor. [3,9,10] (Consultar anexos IV e V)

3 - Revisitação do fármaco: aplicabilidade atual

Os efeitos da talidomida em qualquer função celular estão dependentes do estímulo, da linhagem celular em questão e da própria doença que se pretende tratar. [9]

3.1- Indicações aprovadas

As indicações atualmente aprovadas são o tratamento do Mieloma Múltiplo e do Eritema Nodoso Leproso.

3.1.1 - Mieloma múltiplo

O Mieloma Múltiplo representa cerca de 1% de todos os tumores e 10% das neoplasias hematológicas. Resulta da proliferação maligna de plasmócitos que derivam de um único clone. [13] Os fatores etiológicos associados a este tumor são ainda desconhecidos embora se tenha verificado uma frequência aumentada em indivíduos cuja atividade profissional envolve o manuseamento de madeira, couro e derivados do petróleo. [41]

O mecanismo patogénico associado ao Mieloma Múltiplo prende-se com o fenómeno de ligação entre as células do Mieloma e as células estromais da medula óssea e da matriz extracelular, levada a cabo através de moléculas de adesão de superfície. Este fenómeno estimula o crescimento celular e a sobrevivência celulares e a resistência acrescida aos fármacos. Estes efeitos dependem da ligação acima referida mas também de diversas citocinas como o IL-6, o IGF-1, o VEGF, bFGF e o SDF-1 α . [41]

O VEGF e o bFGF são os causadores da ampliação dos fenómenos de angiogénese associados ao crescimento do tumor. O VEGF parece ainda representar um duplo papel no Mieloma, funcionando como estimulador da angiogénese e, ainda, como fator de crescimento para as células plasmocitárias tumorais, mediado pela IL-6. Assim sendo, a estimulação das células do Mieloma pela IL-6 resulta num aumento da secreção do VEGF e por conseguinte um aumento do VEGF leva à estimulação das células endoteliais vasculares humanas e células do estroma da medula óssea. A estimulação destas últimas pelo VEGF levará a um aumento da produção de IL-6. Assim sendo, os estudos sugerem uma função parácrina na proliferação celular no mieloma. [13]

Os sinais e sintomas associados à doença são a hipercalemia, a osteoporose, as fraturas patológicas, as lesões osteolíticas, a insuficiência renal, a fadiga, as infeções

recorrentes, os sintomas neurológicos e os distúrbios da coagulação, sendo a dor óssea a queixa mais comum. [41]

A presença da tríade clássica do Mieloma Múltiplo constituída pela plasmocitose medular superior a 10%, as lesões osteolíticas e um componente M no plasma e/ou na urina permite fazer o diagnóstico da patologia. [41]

A talidomida começou a ser avaliada como possibilidade terapêutica nos doentes com Mieloma Múltiplo refratário, em meados dos anos 90. [42] Até essa altura, a terapia convencional consistia na combinação de melfalan com prednisolona, conseguindo-se uma resposta em cerca de 50% dos doentes e uma remissão completa em apenas 10 % dos mesmos. Regimes de quimioterapia combinada com vincristina, BCNU, melfalan, ciclofosfamida e prednisolona, levaram a um aumento da resposta para 60-70%, mas não alteraram significativamente a sobrevida. [13] Outra das opções terapêuticas passa por administração de altas doses de quimioterapia, seguidas de transplante autólogo. Esta opção alcança taxas de resposta que chegam aos 90% e de remissão completa entre os 20-40%. [13]

A talidomida foi o primeiro fármaco a demonstrar atividade clínica significativa no Mieloma refratário nas últimas décadas. [51] As suas taxas de resposta rondam os 75%. Foi por isso aprovada, em 2006, para o tratamento do Mieloma Múltiplo, tendo reportado ainda grande eficácia noutras doenças não-malignas. [9,43]

Atualmente, a talidomida em combinação com o melfalan e a prednisolona, são o tratamento de 1ª linha para doentes com mais de 65 anos de idade com Mieloma Múltiplo não tratado ou não elegíveis para terapêutica com doses altas de quimioterapia. [44,45]

A sua eficácia clínica ficou comprovada através de um estudo multicêntrico, aleatorizado, aberto, fase 3, em que se constituíram dois grupos de indivíduos a receber tratamento paralelamente, um apenas só com melfalan e prednisolona (MP) e outro com melfalan, prednisolona e talidomida (MPT). O estudo incidiu em indivíduos com idades entre os 65 e os 75 anos. A dose de melfalan foi de 0,25 mg/kg/dia e a dose de prednisolona de 2 mg/kg/dia nos dias 1 a 4 em cada ciclo de 6 semanas. Os ciclos duravam 7 dias e repetiam-se de 6 em 6 semanas. A dose de talidomida rondou os 217 mg por dia, sendo que menos de 40% dos doentes receberam 9 ciclos. O segundo grupo mostrou um aumento na sobrevivência. [46]

Após o estudo acima descrito, realizou-se uma extensão do mesmo, tendo sido disponibilizados dados de acompanhamento adicional durante 15 meses. Os resultados revelaram um aumento da sobrevida global média no grupo que fez talidomida [MP: $33,2 \pm 3,2$ meses e MPT: $51,6 \pm 4,5$ meses (97,5 % IC 0,42 a 0,84)], verificando-se pois uma diferença de 18 meses. [46]

A dose oral atualmente recomendada para os doentes com as características acima expressas é de 200 mg por dia num máximo de 12 ciclos de 6 semanas.

O mecanismo de ação através do qual a talidomida atua no Mieloma Múltiplo prende-se com o seu efeito anti-angiogénico associado à inibição da secreção de VEGF e bFGF pelo tumor e células do estroma da medula óssea, tal como já referido acima. No entanto esta não é a sua única forma de atuação. A talidomida também tem um efeito direto nas células do Mieloma induzindo a sua apoptose e causando uma paragem do seu crescimento; altera a síntese de IL-6, IL-1, IL-10 e TNF- α pelas células do tumor e células do estroma da medula óssea, impedindo assim o crescimento tumoral e ainda aumenta a citotoxicidade das células T CD8+ através do aumento da produção de IL-2 e IFN- γ que estimulam as células NK do doente. [19, 34] O mecanismo está representado na imagem abaixo:

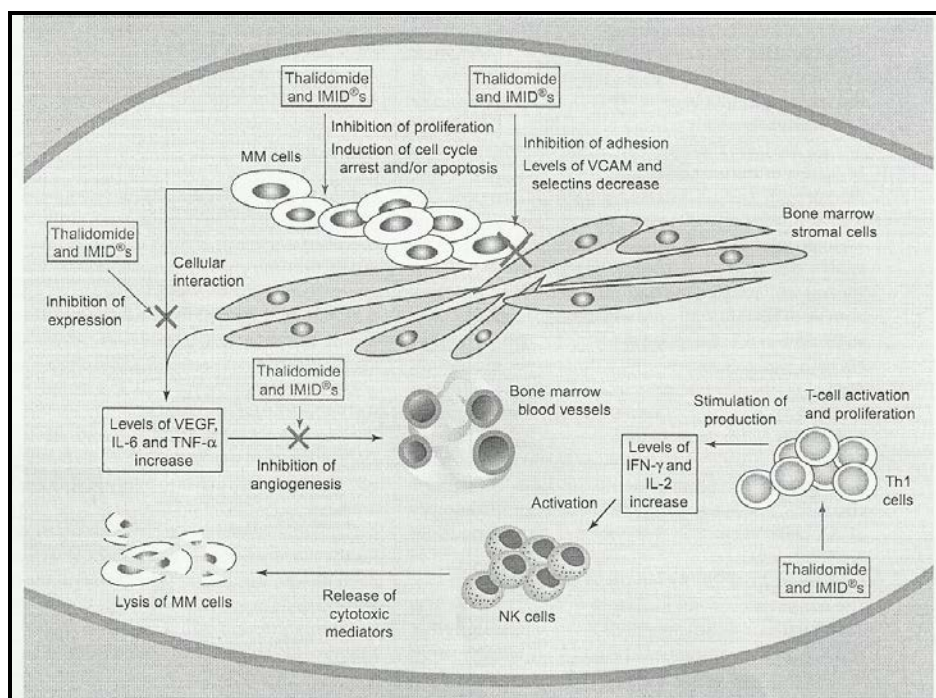


Figura 3- Locais onde a talidomida atua na medula óssea de doentes com Mieloma Múltiplo.

[2]

3.1.2 - Eritema Nodoso Leproso

O Eritema Nodoso Leproso, é uma situação caracterizada pelo aparecimento súbito, por vezes recorrente, de numerosos nódulos cutâneos dolorosos, geralmente nas superfícies extensoras dos membros ou na face dos doentes com lepra. Pode ainda cursar com manifestações sistémicas (febre, cefaleias, adenopatias, orquite, iridociclite, mialgias e artralgias). [47,48]

O seu mecanismo é imunológico, associando-se à presença de imunocomplexos e de níveis elevados de anti-TNF- α e de outras citocinas pró-inflamatórias. [47,48]

Quando analisado o soro dos doentes com ENL de repercussão sistémica, verifica-se uma elevada quantidade de TNF- α e IFN- γ , havendo uma correlação positiva entre os níveis de TNF- α e o estado inflamatório. A talidomida tem demonstrado efeito benéfico nesta patologia, uma vez que após a terapêutica com talidomida, verifica-se um decréscimo acentuado do TNF- α e, conseqüentemente, uma melhoria do estado geral do doente. [3,9, 47]

A talidomida na dose de 300 a 400 mg/dia, continua a ser o fármaco de primeira linha nestas lesões, controlando as manifestações clínicas em cerca de 48h. [3, 9,47,48]

A dose deve ser reduzida de forma lenta até a um valor de manutenção que ronda os 100 mg/dia e que pode ter de ser mantido durante vários anos. [47]

3.2 - Indicações não aprovadas

3.2.1 - Doenças autoimunes

A talidomida tem sido utilizada com êxito num sem número de outras patologias, nomeadamente de natureza autoimune, embora nessas situações o seu uso se mantenha *unlabeled*.

3.2.1.1 - Prurigo Nodularis

O Prurigo Nodularis trata-se de uma afeção dermatológica caracterizada pelo aparecimento de nódulos firmes e pruriginosos de coloração variável e em número também variável. Estes nódulos surgem de forma simétrica nas superfícies extensoras dos membros, na parte superior das costas, região sagrada e abdómen, poupando tipicamente a região dorsal média, as palmas, as plantas, as flexuras e a face. O prurido é uma queixa comum e pode ser esporádico ou contínuo, mas é sempre intenso e incomodativo. [49]

Na sua patogénese existe uma clara assinatura citoquímica, com coloração quase total da epiderme na maior parte dos casos, pelo anti-pSTAT 6, um marcador das citoquinasTh2 (IL-4, IL-5 e IL-13), ou pelo anti-pSTAT 1, um marcador do eixo Th1 (IFN and IL-27). [50]

Alguns pequenos estudos observacionais mostraram melhoria em doentes tratados com talidomida ou ciclosporina. [49,50]

3.2.1.2 - Lúpus Discoide Eritematoso e Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo

O Lúpus Discoide Eritematoso (LED) pode surgir no quadro de um Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), sendo que 25% dos doentes com LES têm LED.

As lesões do LED são placas eritematosas discretas, ligeiramente infiltradas, cobertas de escamas bem aderentes que se estendem para dentro de folículos pilosos dilatados e crescem lentamente para a periferia, apresentando bordos inflamatórios. Surgem geralmente na face, couro cabeludo e pescoço e, eventualmente nos pavilhões auriculares e parte superior do dorso. Após cicatrização, deixam geralmente áreas deprimidas e atróficas, hipo ou hiperpigmentadas, com telangiectasias. [51,52,53]

O Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LECS) é uma entidade distinta do LES, podendo ou não estar-lhe associado. Traduz-se pela presença de lesões eritematopapulares, pequenas, ligeiramente descamativas que frequentemente coalescem e por vezes possuem telangiectasias e margens crostosas. Ao contrário do que acontece nas lesões discoides, não cursam com obstrução folicular e atrofia da derme, não deixam alterações pigmentares permanentes. A sua distribuição é mais frequente nos ombros, antebraços, pescoço e parte superior do dorso, poupando a face. [51,52,53]

A talidomida pode ser altamente eficaz nestas duas manifestações de doença lúpica. [51,52,53]

O seu mecanismo de ação não está completamente esclarecido mas parece envolver a inibição do anti-TNF- α e a supressão da apoptose dos queratinócitos induzida pelos UVB. [51] No entanto, drogas que inibem o anti-TNF α têm sido envolvidas no aparecimento de síndromes lúpus-*like*, cutâneos ou sistêmicos. Outros potenciais mecanismos de ação podem envolver a modulação da proliferação linfocitária, da produção de citocinas, da quimiotaxia dos neutrófilos ou da angiogénese. [52]

Vários estudos têm demonstrado uma boa resposta ao tratamento com talidomida em doente com lúpus cutâneo refratário, utilizando doses de 50 a 100mg/dia. A melhoria surge no 1º mês de tratamento e ocorreram cerca de 59 a 85% de respostas completas em doentes que toleraram o fármaco. A dose deve ser reduzida para a mínima eficaz que pode ser tão pouco como 25 a 50 mg cada 3 dias. [53]

3.2.1.3 - Estomatite Aftosa, Doença de Beçhet e Aftose Complexa

A etiopatogenia da estomatite aftosa recorrente (EAR), também denominada de aftose oral recorrente, não está bem estabelecida, mas pensa-se que para além de fatores como tendência familiar, trauma, ambiente hormonal, hipersensibilidade a alimentos ou fármacos, deficiências vitamínicas, stress emocional e imunodeficiência (por exemplo infeção pelo VIH), alterações da imunidade local mediada por células estarão envolvidas. A EAR é frequente em doentes com doenças de intolerância alimentar como a Doença celíaca e a Doença Inflamatória Intestinal. [54]

A EAR traduz-se pelo aparecimento de úlceras orais arredondadas, pequenas, de bordo bem definido, dolorosas, que desaparecem em 10 a 14 dias, sem deixar cicatriz. No entanto,

podem ultrapassar os 5 mm de diâmetro e durar mais de 6 semanas e podem também ter um aspeto herpetiforme. [54, 55]

Os episódios de aftose podem surgir 3 a 4 vezes por ano ou serem quase permanentes, provocando dificuldades graves na alimentação dos doentes e consequente emagrecimento dos mesmos. [54, 55]

A talidomida foi estudada em doentes com EAR severa e refratária, com respostas de 55 a 85%, em doses que foram dos 50 aos 200 mg/dia, com necessidade de manutenção da terapêutica em doses baixas para evitar recorrências. [56,57,58]

A Doença de Behçet (DB) é um distúrbio inflamatório neutrofílico que se caracteriza pelo aparecimento de estomatite, aftose recorrente e de outras manifestações como a aftose genital (em 75% dos doentes), lesões cutâneas (eritema nodoso, pseudo-foliculite, entre outras), episódios de uveíte anterior e/ou posterior e afetação de vários sistemas desde o sistema nervoso central e periférico, ao gastrointestinal e ao sistema articular. [59]

Vários são os fármacos que têm sido alvo de estudos de modo a perceber-se o seu papel e eficácia no tratamento desta patologia de entre os quais a talidomida. [60]

Embora se pensasse que esta poderia ter um grande potencial no controlo das manifestações mucocutâneas da doença, verificou-se que embora ela controlasse, na dose de 100mg por dia, a aftose oral e genital e a pseudo-foliculite, agravava o eritema nodoso, não devendo ser usada com essa indicação. [59]

Em Portugal está publicada a experiência do Grupo de Behçet da Unidade de Imunologia Clínica do Hospital de Santo António (Centro Hospitalar do Porto) que reportou o uso da talidomida com êxito em 7 doentes com DB e aftas orais dolorosas que tiveram rápida melhoria (2 a 4 semanas), completa e sustentada, após tratamento prolongado com corticosteroides e/ou colchicina sem resposta adequada. Não existiu registo de qualquer efeito secundário, exceto sonolência em dois doentes. Três doentes recidivaram após a suspensão do fármaco e tiveram necessidade de tratamento de manutenção em doses mais baixas.

A aftose complexa ou bipolar é um termo utilizado para descrever a ocorrência concomitante de aftose oral e genital sem outras manifestações de doença de Behçet, na qual a talidomida poderá também ser utilizada na dose de 100 mg/dia, conforme demonstrado no estudo de Hamuryudan e col. [59]

3.2.1.4 - Pioderma Gangrenoso

O Pioderma Gangrenoso, patologia relacionada com uma provável desregulação imunitária, também parece ter melhoria quando a terapêutica passa pelo uso da Talidomida. [61]

3.2.1.5 - Doença de Crohn e Artrite Reumatóide

As características imunomoduladoras da talidomida conduziram a um aumento da investigação em diversas áreas ligadas à auto-imunidade.

Doentes com Doença de Crohn com boa resposta à toma de talidomida demonstraram um decréscimo na produção de IL-12 e TNF- α pelas células mononucleares do sangue periférico e células mononucleares da lâmina própria. [62,63]

Foi também testada no tratamento da Artrite Reumatoide (AR) refratária [64]

A Artrite Reumatoide, incluindo a Artrite Reumatoide Juvenil, responde melhor aos inibidores do TNF- α do que a qualquer outra droga convencional [6,8], existindo casos descritos de melhoria da sintomatologia em algumas crianças com o uso da talidomida. [30]

O advento dos TNF- α veio tirar lugar ao eventual papel que a talidomida poderia desempenhar na terapêutica da Doença de Crohn e da AR refratárias.

3.2.1.6 - Doença do Enxerto *Versus* Hospedeiro

A Doença do Enxerto *Versus* Hospedeiro é uma complicação associada ao transplante alogénico de medula óssea ou ao transplante de células estaminais do sangue periférico. O efeito da talidomida tem sido alvo de diversas investigações nestes doentes, em que a terapia convencional é feita com corticosteróides, tacrolimus ou ciclosporina. Após diversos estudos neste âmbito chegou-se à conclusão que a talidomida pode ser benéfica em alguns casos. No entanto os efeitos adversos derivados das altas doses necessárias condicionam o seu uso nesta patologia. [11]

3.2.2 - Dermatologia

O Prurigo Actínico é uma forma de fotodermatose idiopática, sendo mais frequentes nas mulheres. É desencadeado pela exposição aos UVA/UVB, em pessoas geneticamente suscetíveis. Surge mais frequentemente na Primavera mas, ao contrário da fotodermatose habitual, pode prolongar-se até ao Inverno. [65]

As lesões surgem geralmente nas áreas foto-expostas, podendo no entanto atingir também zonas cobertas do corpo. Estas lesões são papulo-nodulares, frequentemente com

crosta hemorrágica, evoluindo por vezes para eczematização e liquenificação sendo o prurido muito significativo. [65]

A talidomida, numa dose de 50 a 100 mg/dia, tem sido utilizada com sucesso nos casos refratários. Deve ser descontinuada lentamente para a dose mínima eficaz. Doses de manutenção na ordem dos 50 mg/semana têm-se revelado eficazes na prevenção das recorrências. [65]

3.2.3 - Ortopedia

Existem evidências que sugerem que a talidomida poderá ter a capacidade de reduzir a atividade osteoclástica pós-menopáusica prevenindo deste modo a osteoporose. [66]

3.2.4 - Gastroenterologia

O uso da talidomida em doses de 200 mg/ dia durante 4 a 8 semanas, demonstrou ser capaz de melhorar as ulcerações gastrointestinais que surgem em doentes com VIH e contagens de CD4 < 100/mm³. [67], não se sabe se por ação direta sobre o vírus ou por inibição do anti TNF- α . [68]

Para além das aplicações acima descritas, a talidomida é um tratamento eficaz e relativamente seguro em doentes com hemorragia refratária secundária a malformações vasculares gastrointestinais. [69]

3.2.5 - Outras aplicações

O fármaco parece ter efeito na diminuição da caquexia, febre e de todos os outros sintomas associados ao TNF- α em pacientes oncológicos, com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida ou com infeção crónica. [23]

Para além de todas as aplicações acima referidas é de destacar que a talidomida parece ter valor terapêutico em patologias oncológicas tão diversas como o tumor da próstata, o glioblastoma, o carcinoma das células renais, os gliomas, o tumor avançado da mama e o sarcoma de Kaposi, entre muitos outros. [70, 71, 72]

4 - Utilização da talidomida em Portugal

Dados os riscos teratogénicos associados à talidomida, a sua utilização tem que respeitar estritos procedimentos de segurança, em vigor no Hospital Sousa Martins, ULS da Guarda, E.P.E onde tem sido utilizado no tratamento do MM, e que são comuns a todas as instituições hospitalares a nível nacional.

A talidomida só deve ser prescrita por médicos com experiência no uso de agentes imunomoduladores ou quimioterápicos e com um total conhecimento dos riscos do tratamento e dos requisitos de monitorização.

A monitorização dos doentes medicados com talidomida deve ter em vista a possibilidade de ocorrência de eventos tromboembólicos, neuropatia periférica, erupções e reações cutâneas, bradicardia, síncope ou sonolência.

Para prevenir as complicações tromboembólicas deve ser feita profilaxia com HBPM nos primeiros 5 meses de tratamento. Se ocorrerem eventos tromboembólicos, o fármaco deverá ser suspenso de imediato e ser iniciada terapêutica com HBPM em dose terapêutica, seguida de anticoagulação oral. Após a resolução do evento e com o doente estabilizado, pode ser retomada a talidomida, desde que a relação benefício/risco tenha sido avaliada.

A Neuropatia é avaliada em consulta de 3 em 3 meses, questionando o doente quanto ao aparecimento de sintomas neuropáticos, e alterando a dosagem consoante as regras apresentadas no quadro abaixo:

Gravidade da Neuropatia	Alteração da dose e Regime
Grau 1 (parestesia, fraqueza e/ou perda de reflexos) sem perda de função	Continuar a monitorizar o doente através de exame clínico. Deve considerar-se uma redução da dose caso se verifique um agravamento dos sintomas. No entanto, a redução da dose não conduz necessariamente à melhoria dos sintomas.
Grau 2 (interferindo com a função mas não com as actividades diárias)	Reduzir a dose ou interromper o tratamento e continuar a monitorizar o doente mediante exame clínico e neurológico. Se não houver melhoria ou se for evidenciado um agravamento contínuo da neuropatia, suspender o tratamento. Se a neuropatia evoluir para o Grau 1 ou melhor, o tratamento pode ser retomado se a relação risco/benefício for favorável.
Grau 3 (interferindo com as actividades diárias)	Suspender o tratamento
Grau 4 (neuropatia incapacitante)	Suspender o tratamento.

Fig. 4 - Gravidade da Neuropatia e alteração da dose e regime do fármaco [46]

No que respeita à administração em crianças e adolescentes com menos de 18 anos, esta não é recomendada uma vez que a sua eficácia e segurança ainda não estão completamente comprovadas.

Nos doentes com compromisso hepático e renal, os efeitos secundários deverão ser ainda mais cuidadosamente monitorizados. Não existem doses específicas para estes doentes, por falta de estudos dos efeitos da talidomida nestas populações.

As contraindicações que impedem de todo a toma do fármaco são a hipersensibilidade à talidomida ou a qualquer um dos excipientes, a gravidez, as doentes serem mulheres com potencial para engravidar exceto se reunidas todas as condições previstas no Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene e doentes incapazes de compreender ou cumprir as medidas de contraceção e de proteção de terceiros exigidas.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá disponibilizar aos profissionais de saúde material educativo para, na altura da prescrição, o profissional poder facultar as informações necessárias ao doente e fornecer-lhe folhetos/brochuras para leitura e consulta (Consultar Anexo II).

Na segunda fase do processo, isto é na fase da prescrição e dispensa do produto ao doente, têm de ser cumpridas as regras e preenchidos os documentos, pelo médico, pelo doente e pelo farmacêutico previstos no Programa de Prevenção de Gravidez (Consultar Anexo III e V).

5 - Caso Clínico

Identificação	
Nome: A.F.P. Género: Feminino Idade: 77 anos Raça: Caucasiana	Naturalidade: Guarda Residência: Guarda Estado Civil: Viúva Profissão principal exercida: Agricultura

História da doença atual:

Recorreu ao Serviço de Urgência por tosse com expectoração purulenta e dispneia com alguns dias de evolução.

Antecedentes Pessoais:

- Insuficiência Cardíaca
- Fibrilhação Auricular
- Demência Vascular

Medicação habitual:	
- Donepezilo 10 mg id	- Digoxina 0,125 mg id
- Lorazepam 2,5 mg id	- Furosemida 40 mg id
- Melperona 25 mg id	- AAS 150 mg id
- Haloperidol 1mg ½ id	- Aminofilina 250 mg 2id

A revisão de aparelhos e sistemas revelou a presença de um quadro clínico arrastado (2 meses), caracterizado por: dores ósseas referidas à coluna lombar, bacia e grelha costal, que pioravam com os movimentos, astenia, anorexia e perda ponderal de 6 kg.

O exame objetivo revelou a presença de febrícula (37,3), TA elevada (150/100 mm Hg) e taquicardia (150/m), discreta hipoxémia (saturação de 94% em ar ambiente), fervores

crepitanes em ambas as bases pulmonares e sibilos discretos dispersos à AP, taquiarritmia à AC e edemas acentuados dos membros inferiores. Viscero e adenomegalias ausentes.

Os exames complementares confirmaram a presença de hipoxemia com alcalémia respiratória, FA com frequência ventricular rápida (155/m) e evidenciaram a presença de cardiomegalia, reforço intersticial difuso compatível com fibrose pulmonar e opacidade paracardíaca direita sugestiva de pneumonia, leucocitose com neutrofilia e linfopenia, PCR elevada (20,9), CK elevada (939) e pro BNP elevado (6028). Hemoglobina e creatinina normais.

Foram feitos os diagnósticos de pneumonia adquirida na comunidade, associada a IC descompensada por FA com FV rápida e iniciado tratamento com antibiótico, IECA, digoxina e diuréticos de ansa.

Foram pedidos ANAs e ANCAs para estudo da referida fibrose, que foram negativos, programado estudo da difusão e, revisto o processo anterior, tendo-se constatado que 3 meses antes, a doente apresentava uma VS > 100 mm/h, com PCR normal e PT elevadas (8,9 mg/dl).

Colocada a hipótese de Mieloma Múltiplo.

Pedidos

- Eletroforese das proteínas
- Doseamento de Imunoglobulinas séricas e cadeias leves
- Medulograma
- Rx do esqueleto
- Calcemia e Uricemia

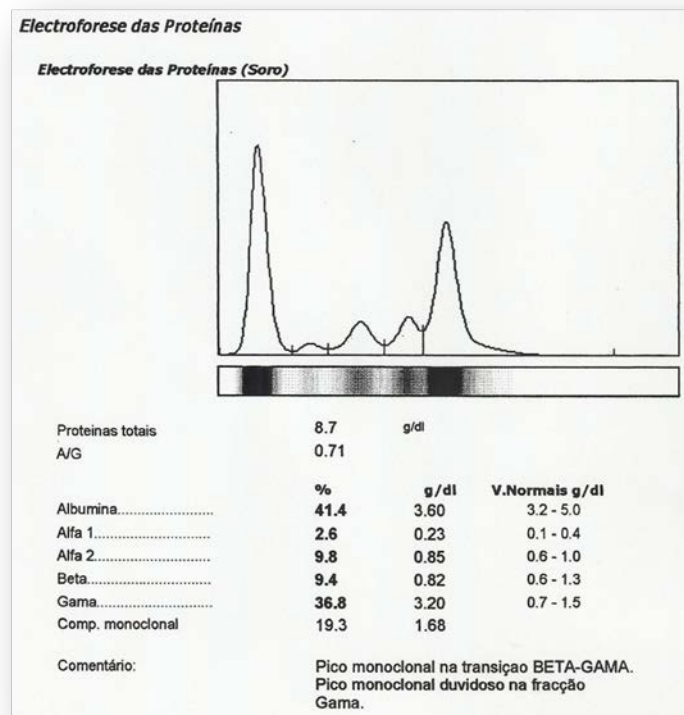
Resultados dos exames
<p>VS: 105 mm/h</p> <p>Ca sérico: N</p> <p>Uricemia: N</p> <p>Rx esqueleto com lesões osteolíticas</p>

Eletroforese das proteínas: pico monoclonal na transição Beta-Gama e pico monoclonal duvidoso na fração Gama.

B₂microglobulina: 0,29 mg/L

IgA e cadeias kappa séricas: 4430/2350 mg/dl

IgG e IgM séricas: baixas



Realizado medulograma, que revelou 25% de plasmócitos na medula óssea, alguns com atipias e frequentes formas binucleares.

Diagnóstico:

O diagnóstico de Mieloma Múltiplo Sintomático foi realizado em janeiro de 2012, uma vez que se verificou:

- Presença de um componente M na eletroforese das proteínas (pico monoclonal na transição Beta-Gama e pico monoclonal duvidoso na fração Gama),

- Presença de plasmocitose medular superior a 10%, neste caso 25%,
- Presença de comprometimento de órgãos ou tecidos relacionados com o mieloma, neste caso as lesões osteolíticas.

Estadiamento:

Segundo o Sistema Internacional de Estadiamento, a doente encontrava-se no estágio I, uma vez que apresentava um valor de B_2 Microglobulina inferior a 3,5 mg/L (0,29 mg/dL) e um valor da Albumina sérica superior ou igual a 3,5 g/dL (3,6 g/dL).

Plano Terapêutico:

O plano terapêutico proposto para a doente foi de melfalan 6 mg id + prednisolona 60 mg id em ciclos de 7 dias de 4 em 4 semanas + talidomida 100 mg id, uma vez que não era elegível para o transplante autólogo de células hematopoiéticas, dada a sua idade e comorbilidades.

- Iniciar 6 ciclos de 7 dias de melfalan e prednisolona, dada a indisponibilidade imediata da talidomida.
- Assim que a talidomida estiver disponível, iniciar a mesma associada a enoxaparina nos primeiros 4 meses.

Prognóstico:

Uma vez que se encontrava no Estádio I da doença, a sobrevida média expectável foi de cerca de 62 meses.

2ª Consulta (março de 2012)

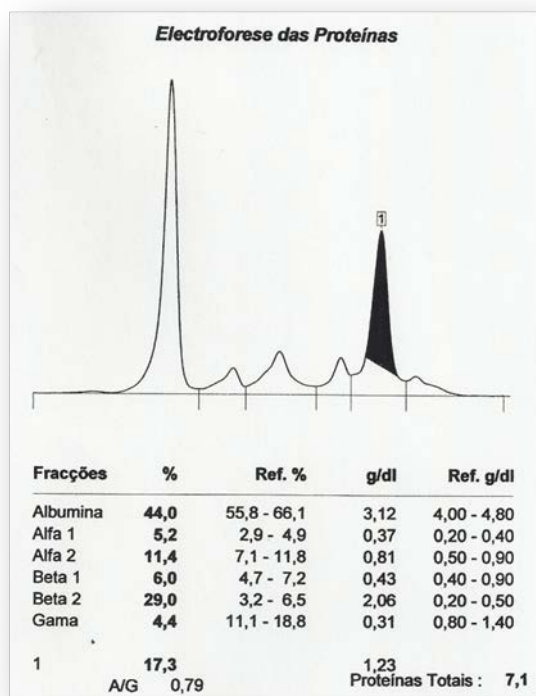
A doente negou melhoria das queixas acima descritas (dores ósseas, anorexia e emagrecimento).

Referiu cumprimento do plano terapêutico (MP), além da restante medicação.

- | | |
|-----------------------|-----------------------------------|
| - Donepezilo 10 mg id | - Digoxina 0,125 mg id |
| - Lorazepam 2,5 mg id | - Fluticasona 250 mg 2 id |
| - Trazodona 150 mg id | - Salmeterol 25 mcg 2 id |
| - Melperona 25 mg id | - Tiotrópio 18 mcg id |
| - Ramipril 5 mg id | - Omeprazol 20 mg |
| - Furosemida 40 mg id | - Cálcio/Vitamina D 1g/400 U 2 id |

Tinha iniciado a talidomida 100 mg id e a enoxaparina 40 mg id, em fevereiro.

Procedeu-se à repetição da eletroforese das proteínas, em que se verificou discreta diminuição do pico na porção Beta 2.



Plano: Manteve plano terapêutico instituído e fez-se pedido de hemograma e doseamento de Imunoglobulinas séricas para a consulta agendada para maio.

3ª Consulta (maio de 2012)

A doente referia dores de padrão inflamatório a nível das pequenas e grandes articulações dos membros, com edema matinal, que melhoravam com ibuprofeno. Negava disestesias, queixas de foro gastrointestinal, cutâneo ou outras. Referia, ainda sentir-se melhor das dores ósseas, da astenia e da anorexia, tendo recuperado o peso habitual.

Análises: Hemoglobina - 11.1 g/dL (diminuição);

Velocidade de Sedimentação - 99 mg/h (diminuição);

Proteínas totais - 7.1 mg/dL (diminuição);

IgA e Kappa - 2640 e 4790 diminuição mg/dl (diminuição)

Exame Objetivo: Hipertensa (175/100 mm Hg);

Auscultação Pulmonar - crepitações ligeiras nas bases;

Dor à palpação local articular na articulação glenoumeral.

Plano: Continuar plano terapêutico, aumentando dose de IECA e fazendo AINE

quando tiver dor articular inflamatória.

Pedido de hemograma e doseamento das Imunoglobulinas e cadeias leves livres para a próxima consulta agendada para julho de 2012.

4ª Consulta (julho de 2012)

Terminara o 6º ciclo a 10 de julho de 2012.

A doente referia melhoria das dores ósseas, negando qualquer queixa incluindo mucosite, queixas gastrointestinais ou disestesias.

Análises: Velocidade de Sedimentação - 33 mm/h

Sem outras alterações.

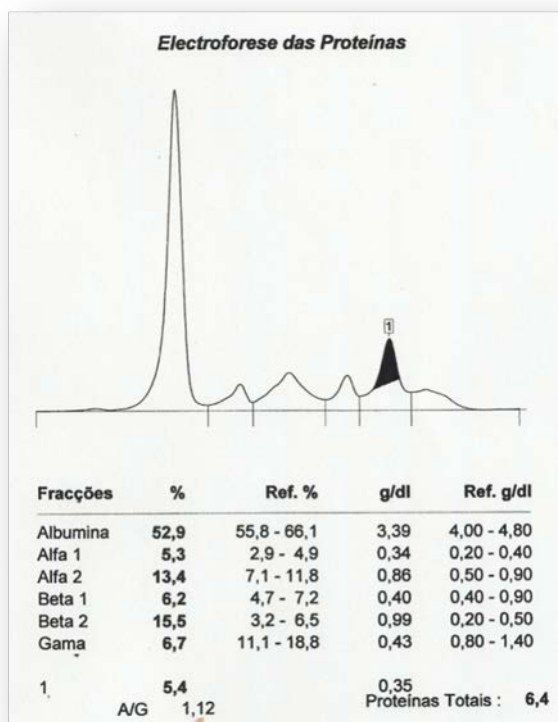
Doseamentos de: IgA - 928 mg/dl

Cadeias Kappa - Normais.

IgM - 29

β_2 -Microglobulina - Normal

Eletroforese de Proteínas: Decréscimo do pico monoclonal para 5,4.



Plano: A doente encontra-se em remissão. Manter talidomida na dose de 100 mg id. Indicação para realizar a vacina antigripal em setembro. Pedido de análises e doseamento das Imunoglobulinas Séricas e Cadeias leves para a próxima consulta agendada para janeiro de 2013.

5ª Consulta (janeiro de 2013)

A doente referia estar assintomática.

Mantinha-se em remissão com valores de IgA, Kappa e Beta 2 normalizados e medulograma normal.

Terminara o 6º ciclo de MP a 10 de Julho de 2012, mantendo apenas talidomida 100 mg id.

Análises: Neutropenia - 1340. Sem outras alterações.

Plano: Repetir medulograma e completar os 12 meses de terapia com talidomida a 100 mg. Manter 50 mg nos 6 meses seguintes, se o pico continuar a descer. Pedido de hemograma, doseamento de Imunoglobulinas Séricas e Cadeias leves tal como Rx do esqueleto para a próxima consulta em abril 2013.

6ª Consulta (abril de 2013)

A doente referia sentir-se bem, negando qualquer sintomatologia.

Análises: Sem alterações.

Medulograma: 5,9% de plasmócitos.

Rx do Esqueleto: Osteopenia. Espondilartrose e cunhamento dos últimos corpos vertebrais dorsais.

Plano: Completar os 6 meses de talidomida a 50 mg id. Pedido de análises para a consulta agendada para julho de 2013.

7ª Consulta (julho de 2013)

Doente assintomática.

Exame Objetivo: Sobreponível.

Análises: Sem alterações de relevo.

Plano: Reavaliação dentro de 6 meses. Não tem indicação para continuar a terapêutica com talidomida. Apenas terá indicação para a retomar se houver aumento do pico monoclonal em ma de 25%, anemia, hipercalcemia, elevação da creatinina, lesões líticas de novo ou plasmocitose. Deve realizar vacina antigripal no final de setembro.

6- Discussão

O caso clínico que serviu como mote para o desenvolvimento de toda a pesquisa bibliográfica desenvolvida tratava-se de um caso real de uma doente de 77 anos, residente no Concelho da Guarda que recorre ao Serviço de Urgência com um quadro clínico compatível com infeção respiratória. Na revisão de sistemas verificou-se a existência de um quadro arrastado de dores ósseas, associado a astenia, anorexia e perda ponderal de 6 kgs.

Após pedido de exames complementares e estudo analítico faz-se o diagnóstico de Pneumonia Adquirida na Comunidade e surge a suspeita de Mieloma Múltiplo. Suspeita essa que viria a confirmar-se após realização de outros exames complementares mais específicos.

Tendo em conta uma análise aprofundada do caso e atendendo à idade, a todas as comorbilidades associadas e ao estado geral da doente verificou-se que esta não reunia as condições necessárias para ser considerada uma doente elegível para transplante autólogo. Assim sendo, e seguindo o que está preconizado no protocolo de tratamento do Mieloma Múltiplo foi tomada a decisão de enveredar por um plano terapêutico composto por: 6 mg id + prednisolona 60 mg id em ciclos de 7 dias de 4 em 4 semanas + talidomida 100mgid. Todos os trâmites previstos no plano de prescrição da talidomida foram assegurados, tendo sido dadas todas as informações à doente e seus familiares tal como lhes foi facultado o folheto destinado ao doente com todas as informações necessárias. O compromisso de honra destinado a doentes sem capacidade para engravidar foi assinado também pela cuidadora da doente.

Após cerca de 1 ano e 2 meses de seguimento do plano terapêutico previsto, com os devidos ajustes de dosagem dos fármacos ao longo do processo, verificou-se que a doente obteve francas melhorias do quadro clínico apresentado inicialmente. Por este facto, optou-se pela descontinuação do mesmo e reavaliação após 6 meses.

Dado o sucesso da terapêutica com a talidomida neste caso concreto prova-se que o plano terapêutico eleito foi de facto o mais indicado. Permite-nos ainda, perspetivar um presente e futuro risonho para este fármaco nas mais diversas áreas, principalmente em oncologia, e consegue ainda perceber-se que respeitando as normas de segurança associadas ao STEPS consegue ter-se um apertado controlo sobre os pacientes medicados com talidomida.

7 - Conclusão

A história da talidomida até à atualidade foi acidentada. Atualmente, e apesar das suas potencialidades se encontrarem ainda em fase de exploração, constitui já parte importante do arsenal terapêutico para o tratamento do Mieloma Múltiplo e de outras patologias. Uma vez que aliada à sua ação terapêutica vários efeitos adversos têm surgido, diversos esforços têm vindo a desenvolver-se no sentido de produzir análogos do fármaco que acarretem menos efeitos secundários. Atualmente o análogo mais promissor é a lenalidomida, uma vez que tem vindo a provar ser mais eficaz e não ter efeitos teratogénicos associados. Este análogo encontra-se já aprovado pela U.S.FDA para o tratamento de Síndromes Mielodisplásicas e Mieloma Múltiplo. [18,22,74,75]

8- Bibliografia

1. Franks Michael E., Macpherson Gordon R., and Figg William D. Thalidomide. *The Lancet*, May 2004. 363: p. 1802-181.
2. Teo Steve K., Stirling David L., and Zeldis Jerome B. Thalidomide as a novel therapeutic agent: uses for an old product. *Drugs discovery today*, January 2005. 10 (2): p. 107-114.
3. Tseng Stephanie, BA, Park Grace, MD, Wahlenik Kenneth, MD, PhD, Pomeranz Miriam Keltz, MD, and Shupack Jerome L., MD. Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *Journal of the American Academy of Dermatology*, December 1996. 35(6).
4. Porche Demetrius, DNS, RN, CS, CCRN. Thalidomide: The Past, Present, and Future. *Journal of the Association of Nurses and AIDS care*, March/April 1999. 10(2): p. 82-84.
5. Ng S. S. W., Brown M., and Figg W.D. Thalidomide, an antiangiogenic agent with clinical activity in cancer. *Biomed Pharmacother*, 2002. 56: p. 194-9.
6. Kawai Toshinao, Watanabe Nobuyuki, Yokoyama Midori, Arai Katsuhiko, Oana Shinji, Harayama Shizuko, Yasui Kozo, Oh-ishi Tsutomu, and Onodera Masafumi. Thalidomide attenuates excessive inflammation without interrupting lipopolysaccharide-driven inflammatory cytokine production in chronic granulomatous disease. *Clinical Immunology*, 2013. 147: p. 122-128.
7. Argilés J. M., Carbó N., and Lopez-Soriano F. J. Was Tumour necrosis factor- α responsible for the fetal malformations associated with thalidomide in the early 1960s?. *Medical Hypotheses*, 1998. 50: p. 313-318.
8. Combe Bernard. Thalidomide: new indications?. *Joint Bone Spine* 2001. 68: p. 582-587. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
9. Richardson P., Hideshima, and Anderson K. Thalidomide in Multiple Myeloma. *Biomed Pharmacother*, 2002. 56: p. 115-128.
10. Zeldis Jerome B., MD, PhD, Bruce A. Williams, Thomas Steve D., PhD, and Elsayed Marc E. S.T.E.P.S.: A Comprehensive Program for Controlling and Monitoring Access to Thalidomide. *Clinical Therapeutics*, 1999. 21(2).
11. Matthews S. James, PharmD, and McCoy Christopher, PharmD. Thalidomide: A Review of Approved and Investigational Uses. *Clinical Therapeutics*, 2003. 25(2).
12. Bosch M. Espinosa, Sánchez A.J. Ruiz, Rojas F. Sánchez, and Ojeda C. Bosch. Recent advances in analytical determination of thalidomide and its metabolites. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2008. 46: p. 9-17.
13. Rajkumar V. S. and Witzig T.E. A Review of Angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in Multiple Myeloma. *Cancer Treatment Reviews*, 2000. 26: p. 351-362.

14. Prommer Eric E., MD, Twycross Robert, DM, FRCP, Mihalyo Mary, BS, Pharma D, RPh, and Wilcock Andrew, DM, FRCP. Thalidomide. *Journal of Pain and Symptom Management*, January 2011. 41(1).
15. Sleijfer Stefan, Kruit Wim H.J., and Stoter Gerrit. Thalidomide in solid tumours: the resurrection of an old drug. *European Journal of Cancer*, 2004. 40: p. 2377-2382.
16. Bittencourt Rosane, Almeida D. Andreia, Bittencourt N.S. Henrique, Onsten Tor, Fernandes Flavo, Friederich R. João, Fogliato Laura, Astigarraga C. Cláudia, Paz Alessandra, and Silla M. R. Lúcia. Thalidomide and Multiple Myeloma: therapy evaluation using clinical and laboratorial parameters. *Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia*, 2004. 26(4): p. 245-255.
17. Strasser Kathrin, and Ludwig Heinz. Thalidomide treatment in multiple myeloma. *Blood Reviews*, 2002. 16: p. 207-215.
18. Kumar Shaji, and Rajkumar Vincent S. Thalidomide and lenalidomide in the treatment of multiple myeloma. *European Journal of Cancer*, 2006. 42: p.1612-1622.
19. Slawinska-Brych Adrianna, Zdzisinska Barbara, Mizerska-Dudka Magdalena, and Kandefer-Szerszen Martyna. Induction of apoptosis can be enhanced in multiple myeloma cells by statin-thalidomide combination can be enhanced by p38 MAPK inhibition. *Leukemia Research* 2013. 37: p.586-594.
20. Safa Gilles, MD, Corvaistier Christine Pléto-Le, MD, and Hervagault Béatrice, MD. Case Note: Recalcitrant chronic actinic dermatitis treated with low-dose thalidomide. *Journal American Academy of Dermatology*, 2005. 52: p. e9-10.
21. Leleu X., Micol J.B., Guieze R., Berthon C., Kuhnovsky F., Terriou L., Moreau A.S., Yakoub-Agha I., Bauters F., and Facon T. Thalidomide: mechanisms of action and new insights in hematology. *La revue de médecine interne*, 2005. 26: p. 119-127.
22. Huang Yeng-Ta, Hsu W. Chih, and Chiu Ted H. Thalidomide and Its Analogs as Anticancer Agents. *Tzu Chi Medical Journal*, September 2008. 20 (5).
23. Hashimoto Yuichi. Structural Development of Biological Response Modifiers Based on Thalidomide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002. 10: p. 461-479.
24. Braña Miguel Fernández, Acero Nuria, Añorbe Loreto, Mingarro Dolores Muñoz, Llinares Francisco, and Dominguez Gema. Discovering a new analogue of thalidomide which may be used as a potent modulator of TNF- α production. *European Journal of Medical Chemistry*, 2009.44: p. 3533-3542.
25. Vale Mariana L., Cunha Fernando Q., Brito Gerly A.C., Benevides Verónica M., Ferreira Sérgio H., Poole Stephen, and Ribeiro Ronaldo A. Anti-nociceptive effect of thalidomide on zymosan-induced experimental articular incapacitation. *European Journal of Pharmacology*, 2006.536: p. 309-317.

26. Andrade Pablo, Visser-Vandewalle Veerle, Rosario John S. Del, Daemen Marc A., Buurman Wiam A., Steinbusch Harry W., and Hoogland Govert. The thalidomide analgesic effect is associated with differential TNF- α receptor expression in the dorsal horn of the spinal cord as studied in a rat model of neuropathic pain. *Brain Research*, 2012. 1450: p.24-32.
27. Zhang Ning, Ahsan H. Muhammad, Zhu Leanne, Sambucetti C. Lidia, Purchio F. Antony and West B. David. NF-kB and not the MAPK Signaling Pathway Regulates GADD45B Expression during acute Inflammation. *The Journal of Biological Chemistry*, Issue of June 3 2005. 280 (22): p. 21400-21408.
28. Hernandez Maristela Oliveira, Fulco Tatiana Oliveira, Pinheiro Roberta Olmo, Pereira Renata Santos Meirelles, Redner Paulo, Sarno Euzenir Nunes, Lopes Ulisses Gazos, and Sampaio Elizabeth Pereira. Thalidomide modulates Mycobacterium leprae-induced NF-kB pathway and lower cytokine response. *European Journal of Pharmacology*, 2011. 670: p. 272-279.
29. Majumdar Seckar, Lamothe Betty, and Aggarwal B. Bharat. Thalidomide suppresses NF-kB Activation Induced by TNF and H₂O₂, But Not that Activated by Ceramide, Lypopolysaccharides, or Phorbol Ester. *The Journal of Immunology*, 2002. 168: 2644-2651.
30. García-Carrasco Mario, Fuentes-Alexandro Salvador, Escárcega Ricardo O., Rojaz-Rodriguez Jorge, and Escobar Luis E. Efficacy of thalidomide in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2007.74: p. 500-503.
31. Noman Abu Shadat M., Koide Naoki, Khudalmtiaz I.E., Dagvadorj Jargalsaikhan, Tumurkhuu Gantsetseg, Niki Yoshikazu, Komatsu Takayuki, Yoshida Tomoaki, and Yokochi Takashi. Thalidomide inhibits epidermal growth factor induced cell growth in mouse and human monocytic leukemia cells via Ras inactivation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008.374: p. 683-687.
32. D'Amato, R. J., Loughnan, M. S., Flynn, E. and Folkman, J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 1994. 91.
33. Du Gang-Ju, Lin Hai-Long, Xu Qui-Tai, and Wang Min-Wei. Thalidomide inhibits growth of tumours through COX-2 degradation independent of antiangiogenesis. *Vascular Pharmacology*, 2005.43: p. 112-119.
34. Kastritis Efstathios, MD, and Dimopoloulos Meletios A., MD. Thalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Best Practice & Research Clinical Hematology*, 2007. 20 (4): p.681-699.
35. Dimopoulos, Meletios A., and Eleutherakis-Papaiakovou Vagelis. Adverse Effects of Thalidomide Administration in Patients with neoplastic Diseases. *The American Journal of Medicine*, October 2004. 117: p. 508-514
36. Hall C. Virginia, MD, Ael-Azhary A. Rokea, MD, Bouwhuis Saskia, MD, and Rajkumar Vicent S., MD. Dermatologic side effects of thalidomide in patients

- with multiple myeloma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, April 2003. 48 (4).
37. Fleming Fiona J., Vytopil Michal, Chaitow Jeffrey, Jr. H. Royden Jones, Darras Basil T., and Ryan Monique M. Thalidomide neuropathy in childhood. *Neuromuscular disorders*, 2005. 15: p. 172-176.
 38. Tucker Steve, MD. Thalidomide - defining a role...finally. *Community Oncology*, March/April 2005. 2 (2): p. 113-115.
 39. Stephens Tent D., Bunde Carolyn J.W. and Fillmore Bradley J. Mechanism of Action in Thalidomide Teratogenesis. *Biochemical Pharmacology*, 2000. 59: p. 1489-1499.
 40. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. World Medical Association Declaration of Helsinki. 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008.
 41. Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo, and Kenneth C. Anderson. Plasma Cell Disorders. *Harrison's Principles of Internal Medicine 28^a Edition*, 2013.7 (111): p. 936-944.
 42. Strasser Kathrin, and Ludwing Heinz. Thalidomide treatment in multiple myeloma. *Blood Reviews*, 2002.16: p. 207-215.
 43. Magda Melchert, and Alan List. The thalidomide saga. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2007. 39: p. 1489-1499.
 44. Hicks Lisa K., Haynes Adam E., Reece Donna E., Walker Irwin R., Herst Jordan A., Meyer Ralph M., and Imrie Kevin., A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer treatment Reviews*, 2008. 34: p. 442-452.
 45. Corso Alessandro, Zappasodi Patrizia, Barbarano Luciana, Petrucci Maria Teresa, Palumbo Antonio, Caravita Tommaso, Mangiacavalli Silvia, Cafro Anna Maria, Varettoni Marzia, Gay Francesca, Morra Enrica, and Lazzarino Mario. Long-term outcome in relapsed and refractory multiple myeloma treated with thalidomide. Balancing efficacy and side-effects. *Leukemia Research*, 2009.3: p. e145-e149.
 46. Summary of Product Characteristics last updated on the electronic Medicines Compendium (01/08/2013), consultado em: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21005/SPC/Thalidomide+Celgene+50+mg+Hard+Capsules/> a 17/11/2013.
 47. Teo Steve K., Resztak Ken E., Scheffler Michael A., Kook Karin A., Zeldis Jerry B., and Stirling David I. Thomas Steve D. Thalidomide in the treatment of Leprosy. *Microbes and Infections*, 2002. 4: p. 1193-1202.
 48. Stirling David I. Thalidomide and Its Impact in Dermatology. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, December 1998. 17(4): p 231-242.

49. Fukushi S., Yamasaki K., and Aiba S. Nuclear localization of activated STAT6 and STAT3 in epidermis of prurigo nodularis. *British Journal of Dermatology*, November 2011. 165 (5): p. 990-6.
50. Fostini AC., Girolomoni G., and Tessari G. Prurigo nodularis: an update on etiopathogenesis and therapy. *Journal of Dermatological Treatment*, December 2013. 24 (6): p. 458-62.
51. KQ Lu, S. Brenneman, Jr R. Burns, A. Vink, E. Gaines, A. Haake, and A. Gaspari. Thalidomide inhibits UVB-induced mouse keratinocyte apoptosis by both TNF-alpha-dependent and TNF-alpha-independent pathways. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine Journal*, December 2003. 19 (6): p. 272-80.
52. MT Pelle, and VP Werth. Thalidomide in cutaneous lupus erythematosus. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2003. 4 (6): p. 379-87.
53. Cortés-Hernández J, Torres-Salido M, Castro-Marrero J, Vilardell-Tarres M, and Ordi-Ros J. Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: prognostic factors of clinical outcome. *British Journal of Dermatology*, 2012. 166 (3): p. 616.
54. Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 1997. 16 (4): p.278.
55. McBride DR. Management of aphthous ulcers. *American Family Physician*, 2000. 62 (1): p.149.
56. Revuz J, Guillaume JC, Janier M, Hans P, Marchand C, Souteyrand P, Bonnetblanc JM, Claudy A, Dallac S, and Klene C. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Archives of Dermatology*, 1990. 126 (7): p. 923.
57. Bonnetblanc JM, Royer C, and Bedane C. Thalidomide and recurrent aphthous stomatitis: a follow-up study. *Dermatology*, 1996. 193 (4): p. 321.
58. Hello M, Barbarot S, Bastuji-Garin S, Revuz J, and Chosidow O. Use of thalidomide for severe recurrent aphthous stomatitis: a multicenter cohort analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2010. 89 (3): p. 176.
59. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwingenberger K, and Yazici H. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 1998.128 (6): p. 443.
60. Ehrlich GE. Behçet disease and the emergence of thalidomide. *Annals of Internal Medicine*, 1998. 128 (6): p. 494.
61. Hecker Melani S., MD, and Lebwohl Mark G., MD. Recalcitrant Pyoderma gangrenosum: Treatment with thalidomide. *Journal of the American Academy of Dermatology*, March 1998.

62. Sands Bruce E., and Podolsky Daniel K., New Life in A Sleeper: Thalidomide and Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 1999.117: p. 1485-1498.
63. Vasiliauskas Ric A., Kam Lori Y., Abreu-Martin Maria T., Hassard Philip V., PapadakisKrosta A., Yang Huiying, Zeldis Jerome B. and Tangar Stephan R. An Open-Label Pilot Study of Low-Dose Thalidomide in Chronically Active, Steroid-Dependent Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 1999.117: p. 1278-1287.
64. Gutiérrez-Rodríguez O e al. Treatment of refractory rheumatoid arthritis - the thalidomide experience. *Journal of Rheumatology*, 1989. 2: p. 158-163.
65. Crouch R, Foley P, and Baker C. Actinic prurigo: a retrospective analysis of 21 cases referred to an Australian photobiology clinic. *Australasian Journal of Dermatology*, May 2002. 43 (2): p.128-32.
66. McCarty M.F. Thalidomide may impede cell migration in primates by down-regulating integrin B-chains: potential therapeutic utility in solid malignancies, proliferative retinopathy, inflammatory disorders, neointimal hyperplasia, and osteoporosis. *Medical Hypotheses*, 1997.49: p. 123-131.
67. Porter S.R., and Jr. Jorge J. Thalidomide: a role in oral oncology? *Oral Oncology*, 2002.38: p. 527-531.
68. Ramirez-Amador VA, Esquivel-Pedraza L, Ponce-de-Leon S, Reyes-Teran G, Gonzalez-Guevara M, Ponce-de-Leon S, and Sierra-Madero JG. Thalidomide as therapy for human immunodeficiency virus-related oral ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Clinical Infectious Diseases*, April 1999. 28 (4): p. 892.
69. Ge Zhi-Zheng, Cheng Hui-Min, Gao Yun-jie, Liu When-Zhong, Xu Chun-Hong, Tan Hon-Hong, Chen Hai.Ying, Wei Wei, Fang Jing-Yuan, and Xiao Shu-Dong. Efficacy of Thalidomide for Refractory Gastrointestinal Bleeding From Vascular Malformation. *Gastroenterology*, 2011.141: p. 1629-1637.
70. Souza Cristina Maria de, Carvalho Luciana Fonseca de, Vieira Tamara da Silva, Silva Ana Cândida Araújo e, Lopes Miriam Tereza Paz, Ferreira Mônica Alves Neves Diniz, Andrade Sílvia Passos, and Cassali Geovanni Dantas. Thalidomide attenuates mammary cancer associated-inflammation, angiogenesis and tumour growth in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2012.66: p. 491-498.
71. Capitosti Scott M., Hansen Todd P., and Brown Milton L. Thalidomide analogues demonstrate dual inhibition of both angiogenesis and prostate cancer. *Bioorganic & Medical Chemistry*, 2004.12: p. 327-336.
72. Brennen W. Nathaniel, Cooper Carlton R., Capitosti, Brown Milton L., and Sikes Robert A. Thalidomide and Analogues: Current Proposed Mechanism and Therapeutic Usage. *Clinical Prostate Cancer* 2004.3 (1): p. 54-6.
73. Material Educativo Fornecido por Thalidomide Pharmion, Celgene.

74. Wang Tao, Zhang Hua Yi, Yu Shan, JiHui, Lai Sheng Yi, and Peng Si Xun. Synthesis and biological evaluation of novel thalidomide analogues as potential anticancer drugs. Chinese Chemical Letters, 2008. 19: p. 928-930.
75. Noman Abu Shadat M., Koide Naoki, Khudalmtiaz I.E., Dagvadorj Jargalsaikhan, Tumurkhuu Gantsetseg, Niki Yoshikazu, Komatsu Takayuki, Yoshida Tomoaki, and Yokochi Takashi. Thalidomide inhibits epidermal growth factor induced cell growth in mouse and human monocytic leukemia cells via Ras inactivation. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2008.374: p. 683-687.

9- Anexos

Anexado a esta dissertação estão os seguintes documentos:

Anexo I - Informações sobre as doses disponíveis e excipientes do fármaco. [46]

Anexo II - Brochuras informativas para o doente e o profissional de saúde. [73]

Anexo III - Algoritmo de avaliação de um novo doente. [73]

Anexo IV - Advertências e precauções especiais de utilização do fármaco. [73]

Anexo V - Formulários de início de tratamento do Programa de Prevenção de Gravidez. [73]

Anexo I

O fármaco está à venda sob a forma de cápsulas 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, para 28 dias, sendo que os excipientes usados para o fabrico das cápsulas geralmente são celulose microcristalina, lactose, sílica coloidal anídrica, polivinilpirrolidona e ácido estereático. O revestimento da cápsula consiste em gelatina e dióxido de titânio. A tinta de impressão contém goma-laca, propilenoglicol e óxido de ferro negro. O seu prazo de validade ronda os 3 anos e não necessita de precauções especiais de conservação.

Anexo II



Talidomida: o fármaco revisitado

Anexo III

Anexo IV

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos teratogénicos:

A talidomida é um potente agente teratogénico no ser humano indutor de uma taxa elevada de anomalias congénitas graves e potencialmente fatais. A talidomida nunca deve ser usada por mulheres grávidas ou por mulheres que possam vir a engravidar, a menos que sejam satisfeitas todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene. As condições do Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene devem ser cumpridas por todos os doentes de ambos os sexos.

Crítérios para mulheres sem potencial para engravidar:

Uma doente do sexo feminino ou uma parceira de um doente do sexo masculino é considerada com potencial para engravidar excepto se reunido pelo menos um dos seguintes critérios:

- Idade \geq a 50 anos e se tiver amenorreia há \geq 1 ano*
- Insuficiência ovárica prematura confirmada por um ginecologista especializado
- Salpingo-ooforectomia bilateral prévia ou histerectomia
- Genótipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

*A amenorreia posterior a uma terapia cancerígena não exclui uma potencial fertilidade.

Aconselhamento:

Para mulheres com potencial para engravidar, a talidomida é contra-indicada excepto se reunidas todas as seguintes condições:

- A mulher deverá entender o risco teratogénico para o feto
- A mulher deverá entender a necessidade de seguir uma contracepção eficaz, sem interrupção, 4 semanas antes de iniciar o tratamento, durante a totalidade da duração do tratamento, e 4 semanas após ter terminado o tratamento
- Mesmo se tiver amenorreia, uma mulher com potencial para engravidar deverá seguir todos os conselhos para uma contracepção eficaz
- A mulher deverá ser capaz de cumprir as medidas de contracepção eficaz
- A mulher deverá estar informada e entender as potenciais consequências da gravidez e a necessidade de verificar rapidamente se existe risco de gravidez
- A mulher deverá entender a necessidade de iniciar o tratamento logo que a talidomida seja dispensada, após um teste de gravidez negativo
- A mulher deverá entender a necessidade e aceitar fazer o teste de gravidez de 4 em 4 semanas
- A mulher deverá confirmar que entendeu os riscos e as precauções necessárias resultantes da utilização da talidomida.

Devido à presença da talidomida no esperma, os doentes do sexo masculino que estejam a tomar talidomida devem reunir as seguintes condições:

- Entender o risco teratogénico aquando de uma actividade sexual com uma mulher grávida.
- Entender a necessidade da utilização do preservativo aquando de uma actividade sexual com uma mulher grávida ou com uma mulher que possa vir a engravidar e que não esteja a recorrer a uma contracepção eficaz.

O prescriptor deverá assegurar-se de que:

- doente cumpre as condições do Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene.
- doente confirma que entendeu as condições supracitadas.

Contracepção:

As mulheres com potencial para engravidar devem usar um método de contracepção eficaz durante 4 semanas antes de iniciar o tratamento, durante o tratamento e durante 4 semanas após ter terminado o tratamento com talidomida e mesmo em caso de suspensão da dose, excepto se a doente se

comprometer em fazer uma abstinência absoluta e continuada confirmada todos os meses. Caso não se estabeleça um método de contracepção eficaz, o doente deverá consultar de preferência um médico para aconselhamento contraceptivo para que a contracepção possa ser iniciada.

Os seguintes exemplos podem ser considerados métodos de contracepção eficazes:

- Implante hormonal subcutâneo
- Dispositivo intra-uterino de libertação de Levonorgestrel (DIU)
- Acetato de medroxiprogesterona
- Laqueação das trompas
- Relação sexual apenas com um parceiro de sexo masculino vasectomizado; a vasectomia terá de ser confirmada com duas análises negativas ao esperma
- Comprimidos contendo apenas progesterona para inibir a ovulação (ex.: desogestrel)

Atendendo ao elevado risco de tromboembolismo venoso em doentes com mieloma múltiplo, não são recomendados comprimidos contraceptivos orais combinados (ver secção 4.5). Caso uma doente esteja a usar um método de contracepção oral combinado, deverá mudar e optar por um dos métodos eficazes supracitados. O risco de tromboembolia venosa mantém-se durante 4 a 6 semanas após a interrupção do método de contracepção oral combinado.

Testes de gravidez:

Devem ser realizados testes de gravidez clinicamente assistidos com um mínimo de sensibilidade de 25 mIU/ml em mulheres com potencial para engravidar, conforme a seguir se indica. Este requisito inclui mulheres com potencial para engravidar que pratiquem uma abstinência absoluta e contínua.

Antes de iniciar o tratamento

Deverá ser realizado um teste de gravidez sob supervisão médica durante a consulta, aquando da prescrição da talidomida ou nos 3 dias anteriores à consulta no médico, partindo do princípio que a doente tenha utilizado um método de contracepção eficaz durante pelo menos 4 semanas. O teste deverá comprovar que a doente não está grávida quando iniciar o tratamento com a talidomida.

Acompanhamento e fim do tratamento

Deverá ser repetido um teste de gravidez sob supervisão médica de 4 em 4 semanas, incluindo 4 semanas após o fim do tratamento. Estes testes de gravidez devem ser realizados no dia da consulta em que ocorrer a prescrição ou nos 3 dias anteriores à consulta no médico.

Homens:

Devido à presença da talidomida no esperma, os doentes do sexo masculino devem recorrer ao uso de preservativos durante o tratamento e durante 1 semana após a interrupção da dose e/ou a conclusão do tratamento se a parceira estiver grávida ou tiver potencial para engravidar e não usar um método de contracepção eficaz.

Restrições de prescrição e de administração:

As prescrições de Thalidomide Celgene devem ser limitadas a 4 semanas de tratamento no caso das mulheres com potencial para engravidar, sendo necessária uma nova prescrição para que o tratamento possa prosseguir. A prescrição, a dispensa e a execução dos testes de gravidez devem ser realizadas preferencialmente no mesmo dia. A dispensa da talidomida deverá ocorrer no prazo máximo de 7 dias após a sua prescrição.

No caso de todos os outros doentes, as prescrições de Thalidomide Celgene devem limitar-se a 12 semanas e será necessária uma nova prescrição para que o tratamento possa prosseguir.

Outras precauções:

Os doentes devem ser informados de que nunca devem dar este medicamento a outra pessoa e que devem devolver as cápsulas não usadas ao seu farmacêutico no fim do tratamento.

Os doentes não devem doar sangue ou esperma durante o tratamento ou 1 semana após a interrupção

Talidomida: o fármaco revisitado

Anexo V