

PORTARIA Nº 298, DE 21 DE MARÇO DE 2013

Legislações - SAS

Sex, 22 de Março de 2013 00:00

PORTARIA Nº 298, DE 21 DE MARÇO DE 2013

Atualiza os protocolos de uso da Talidomida no tratamento da Doença Enxerto Contra Hospedeiro e do Mieloma Múltiplo.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições,

Considerando a Resolução - RDC/ANVISA no11, de 22 de março de 2011, que dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha;

Considerando a Portaria SAS/MS no 100, de 07 de fevereiro de 2013, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS e do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, descritos nos Anexos a esta Portaria: Anexo I – Protocolo de Uso da Talidomida na Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH); e Anexo II - Protocolo de Uso da Talidomida no Mieloma Múltiplo.

§ 1º Os protocolos inclusos nestes anexos, que contêm o conceito geral da doença, os critérios de inclusão/exclusão de pacientes no tratamento, critérios de diagnóstico, esquema terapêutico preconizado e mecanismos de acompanhamento e avaliação deste tratamento, são de caráter nacional, devendo ser utilizados pelas Secretarias de Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios, na regulação da dispensação dos medicamentos nele previstos.

§ 2º As Secretarias de Saúde que já tenham definido protocolo próprio com a mesma finalidade deverão adequá-lo de forma a observar a totalidade dos critérios técnicos estabelecidos nos Protocolos aprovados por esta Portaria;

§ 3º É obrigatória a observância destes protocolos para fins de dispensação de Talidomida;

§ 4º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso da Talidomida, conforme o estabelecido pela Resolução - RDC/ANVISA no 11, de 22 de março de 2011.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º Fica revogada a Portaria Conjunta SPS e SAS no 25, de 30 de janeiro de 2002, publicada no DOU no 25, de 5 de fevereiro de 2002, Seção 1, páginas 116 à 118.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO I

PROTOCOLO DE USO DA TALIDOMIDA NA DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO

1- Introdução:

A doença enxerto contra hospedeiro (DECH) é uma das principais complicações dos pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (TCTH-Alo). Essa doença pode ser classificada em aguda e crônica. A DECH aguda é uma síndrome caracterizada por uma tríade de rash cutâneo, icterícia e diarreia.

A doença do enxerto contra o hospedeiro crônica é um distúrbio aloimunológico secundário ao transplante de células-tronco hematopoéticas e tem características de doenças autoimunes e de doenças do colágeno. Ocorre normalmente após 100 dias de transplante. Pode acometer virtualmente qualquer órgão, porém as manifestações mais comuns envolvem pele, unhas, couro cabeludo, boca, olhos, genitália, trato gastrointestinal, fígado, pulmão, músculos, fascia, articulações, sistema hematopoético e sistema imune. Leva, ainda, a imunossupressão. É a principal causa de morbidade e mortalidade não relacionada a recaída pós-transplante. O tratamento da DECH crônica, na forma leve, é baseado em tratamento tópico e medidas de suporte. Reserva-se o

tratamento sistêmico, baseado em imunossupressão, para as formas moderada e grave, com taxa de resposta em torno de 50%.

A Talidomida é um agente imunomodulador de mecanismos não totalmente conhecidos, porém claramente diferentes de corticosteroides, inibidores de calcineurina, antagonistas de folato, macrolídeos e anticorpos monoclonais.

Para pacientes refratários à terapia convencional de primeira linha, estudos de fase II demonstram que a associação de Talidomida leva a resposta global entre 20% e 70% e sobrevida em torno de 75%.

Por outro lado, o papel da Talidomida nos esquemas de profilaxia é deletério, levando a maior incidência de doença crônica e a impacto negativo em sobrevida global, atribuído a efeito negativo no estabelecimento de tolerância imunológica. Da mesma forma, estudos de fase III não demonstraram benefício de se associar a Talidomida ao tratamento de primeira linha de doença do enxerto contra hospedeiro crônica, assim como não se demonstrou atividade para tratamento da forma aguda dessa doença.

2 - Classificação CID 10:

Rejeição a transplante de medula óssea - T86.0 (incluindo doença ou reação do enxerto contra o hospedeiro). 3- Diagnóstico Clínico:

3.1 - Doença enxerto contra hospedeiro aguda O diagnóstico é clínico. Em trato gastrointestinal alto, é necessária comprovação por biópsia e exame histopatológico. Quando

há acometimento de trato gastrointestinal baixo, recomenda-se a biópsia a fim de descartar outras causas, como reativação de CMV (citomegalovírus). A graduação clínica é feita de I a IV, baseada nas alterações cutâneas e no comprometimento hepático e gastrintestinal, conforme o Quadro 1:

Quadro 1 - Diagnóstico e graduação da doença contra o hospedeiro aguda			
	Pele (rash maculopapu-	Fígado (dosagem	Trato gastro intestinal (diar-

	lar)	de bilirrubina)	reia)
Grau I	Menos de 50% da superfície corporal.		
Grau II	Mais de 50% da superfície corporal.	2,0 - 3,0 mg/dL	Entre 500 e 1.000mL/dia (ou entre 30 e 60mL/kg/dia) (ou náusea/vômitos com biópsia de estômago/duodeno confirmando DECH).
Grau III		3,1 - 15,0 mg/dL	Acima de 1.000mL (ou maior que 60mL/kg/dia).
Grau IV	Eritroderma generalizado com bolhas e descamação.	Acima de 15,0 mg/dL	Dor abdominal grave com ou sem íleo paralítico.

3.2 - Doença enxerto contra hospedeiro crônica O diagnóstico é baseado em manifestações clínicas. Os sinais e sintomas podem acometer virtualmente qualquer órgão, porém os mais comumente acometidos são: pele, unhas, boca, olho, genitália, trato gastrointestinal, fígado, pulmão, músculos, fascia e articulações. Recentemente, o Consenso do NIH para o diagnóstico de doença do enxerto contra hospedeiro crônica (Quadro 2) definiu, para cada órgão: (1) sinais diagnósticos, i.e., qualquer um desses sinais, quando presente, é suficiente para o diagnóstico; (2) sinais distintivos, que deve ser confirmado por biópsia ou outro teste relevante, como, por exemplo, o teste de Schirmer; (3) outras alterações, não específicas, que podem ser consideradas como parte da sintomatologia da doença caso o diagnóstico seja confirmado; e (4) alterações comuns às formas agudas e crônicas, i.e., que ocorrem tanto em doença do enxerto crônica quanto aguda.

Quadro 2. Sinais e sintomas de doença do enxerto contra hospedeiro				
Órgão	Diagnóstica	Distintiva	Outras, não específicas.	Comuns a DE-CH crônica e aguda.
Pele	Poiquiderma Líquen-plano sí-mile Lesões escleróticas	Despigmen-tação	Alteração do suor Hipopigmentação Hiperpigmentação	Eritema Rash maculopapular Prurido
Unha	Distrofia Fendas longitudinais Unhas quebradiças			
Couro cabeludo		Alopecia	Cabelo branco precoce	
Boca	Líquen-plano sí-mile	Xerostomia		Mucosite

Olho		Olho seco Ceratoconjuntivite sicca	Fotofobia Blefarite	
Genitália	Líquen-plano sí-mile	Erosão Fissura Úlcera		
Trato Gastrointestinal	Estenose do esô-fago		Insuficiência pancreática exócrina	Náusea/ Vômitos Anorexia Perda de peso
Fígado				Dosagens de bi-lirrubina ou fos-fatase alcalina e de AST/TGO ou ALT/TGP acima de duas vezes o limite normal.
Pulmão	Bronquiolite obliterante			Bronquiolite obliterante com pneumonia em o r g a n i z a ç ã o (BOOP).
Músculo, Fascia e Articulações.	Fascíte Rigidez articular secundária a esclerose	Miosite Poli-miosite	Edema Câimbras Ar-tralgia Artrite	
Hematopoiético e Imune.			Trombocitopenia Eosi-nofilia Linfopenia Hi-pogamaglo	

			bulinemia Hipergama-
			globulinemia Autoanti-
			cor
			pos
Outros			Neuropatia periférica
			Miastenia gravis Ascite Derrame pleural Derrame pericárdico

4- Critérios de Inclusão:

- Pacientes do sexo masculino;
 - Pacientes do sexo feminino em idade não reprodutiva;
 - Pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva que estejam usando dois ou mais métodos contraceptivos por pelo menos 1 mês antes do início do tratamento e com teste de gravidez negativo pré-início de tratamento. Os métodos anticoncepcionais devem ser mantidos pelo menos até 1 mês após o término do tratamento;
 - Pacientes com diagnóstico de doença enxerto contra hospedeiro crônica refratária à terapêutica padrão.
- #### 5- Critérios de Exclusão:

- Pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva que não estejam usando pelo menos dois métodos contraceptivos ou que estejam grávidas ou que tenham intenção de engravidar;
- Pacientes com neuropatia periférica grau II ou maior;
- Pacientes que não concordem ou não assinem o Termo de

Responsabilidade/Esclarecimento;

- Pacientes com hipersensibilidade a Talidomida;
- Ausência de resposta após 3 meses de terapia.

6- Tratamento:

O tratamento da DECH crônica consiste em medidas de suporte associado, principalmente na forma extensa, a imunossupressão sistêmica prolongada baseada em corticosteroides. O objetivo é reduzir a morbidade provocada por sequelas incapacitantes, comumente observadas na evolução dessa doença, e aumentar a sobrevida dos pacientes. Indivíduos que não respondem à terapia de primeira linha com corticoide têm um prognóstico muito ruim. Várias estratégias têm sido utilizadas em pacientes refratários a corticoide, e a Talidomida faz parte do arsenal terapêutico com resposta demonstrada nesta população.

Vogelsang et al avaliou a atividade da Talidomida em 44 pacientes com DECH crônica refratária ou de alto risco e demonstrou a efetividade (taxa de resposta de 59% e sobrevida global de 64%) e a segurança do tratamento. Posteriormente, Parker et al, Browne et al e Kulkarni et al confirmaram a impressão inicial, relatando taxas de respostas entre 20% e 38%. Browne et al e Rovelli et al demonstraram ainda que a Talidomida pode ser utilizada em crianças com DECH crônica refratária a corticoide. A dose alvo utilizada foi extremamente variável: entre 400mg e 1.200mg/dia, e 3mg a 12mg/kg.dia em crianças. Doses acima de 400mg/dia foram mal toleradas, o que levou a recomendação de dose alvo de 400mg/dia (Wolff et al).

No Quadro 3 resumem-se os achados da literatura: Quadro 3. Talidomida para Doença do Enxerto Contra Hospedeiro

Autor	Referência	Ano	No. Pacientes	Comentários/Resultados
-------	------------	-----	---------------	------------------------

Vogel sang GB	N Engl J Med. 1992; 326 (16): 1055.	1992	44	<p>Respostas Completa e Par- cial de 32% e 27%, respec- tivamente, em pacientes re- fratários a terapia de primei-ra linha ou de alto risco (definido como 2 ou mais de: DECH crônica progressiva, lesões liquenoides ou alteração mu- cosa, e disfunção hepática). Sedação foi o principal efeito colateral. Conclusão: Terapia segura e efetiva.</p>
Parker PM	Blood. 1995; 86(9):3604.	1995	80	<p>Resposta sustentada de 20% em pacientes refratários a te- rapia convencional. Houve suspensão do medicamento em 36% dos pacientes devido a efeitos colaterais reversíveis (seda- ção, constipação, rash, neu- topenia, neurite). Dose alvo: 400- 1.200mg/dia. Conclusão: Talidomida é imunossupressora e ativa no</p>

				tratamento de DECH.
Wolff D	Biol Blood Marrow Transplant. 2011; 17(1):1.	2011	Consenso	Recomenda dose de até 400mg/dia.
Browne PV	Bone Marrow Transplant. 2000; 26:865.	2000	37	Resposta global de 38% em pacientes com DECH crônica extensa e refratária. Pacientes que não responderam tiveram um resultado muito ruim em termos de sobrevida. Dose alvo: 800mg/dia em adultos e 12mg/kg/dia em crianças (57% dos pacientes eram crianças).
Kulkarni S	Bone Marrow Transplant. 2003; 32:265.	2003	59	Respostas Completa e Parcial de 22% e 14%, respectivamente. Incluiu 10 pacientes que desenvolveram DE-CH crônica após DLI (infusão de linfócitos de doador). Dose alvo: 600-1.200mg/dia.

				Dois casos de trombose venosa profunda.
Kulkarni S	Bone Marrow Transplant. 2003; 32:265.	2003	21	Resultado publicado juntamente com o anterior. Análise de pacientes com DECH aguda. Não houve resposta em pacientes com DECH aguda.
Rovelli A	Bone Marrow Transplant. 1998; 21(6):577.	1998	14	Exclusivamente em crianças com DECH crônica refratária ou de alto risco. Respostas Completa e Parcial de 43% e 28%, respectivamente. Efeitos colaterais leves. Dose alvo: 3-12mg/kg/dia.
Koc S	Blood. 2000; 96(12):3995.	2000	51	Tratamento de primeira linha. Estudo randomizado. Dose alvo: 800mg/dia. Noventa e dois por cento dos pacientes no braço com Talidomida suspenderam a medicação por efeito colateral, impedindo a avaliação de

					eficácia.
Arora M	Biol Blood Mar row Trans plant. 2001; 7(5): 265.	2001	54		Tratamento de primeira linha. Estudo randomizado. Dose alvo: 800mg/dia. Alta taxa de resposta global, sem diferença estatística entre os grupos controle e Talidomida.
Chao NJ	Biol Blood Mar row Trans plant. 1996; 2(2):86	1996	59		Profilaxia. Estudo randomizado. Dose alvo: 400mg/dia. Grupo controle com sobrevida maior, estatisticamente significativo.
<p>Interpretação dos dados: Vários estudos de fase II para tratamento de DECH crônica de alto risco ou refratária demonstram resposta a Talidomida em doses entre 100-1.600mg/dia, confirmando estudos anteriores em animais. No entanto, não se demonstrou atividade de Talidomida para tratamento de DECH aguda refratária. Doses altas são mal toleradas. Os estudos de fase III não demonstraram benefício de Talidomida como profilaxia ou como tratamento de primeira linha para DECH crônica.</p>					

6.1- Apresentação:

A Talidomida é apresentada em comprimidos de 100mg.

6.2- Esquema de Administração:

As doses médias de Talidomida preconizadas no tratamento da DECH crônica refratária são de aproximadamente 400mg/dia em adultos e 3-12 mg/kg/dia em crianças, por um período de até 03 (três) meses, quando deverá ser apresentado um relatório com exames complementares pertinentes demonstrando resposta ao tratamento e relato de efeitos colaterais. Recomenda-se que se inicie com 50-100mg/dia e que a dose seja escalonada semanalmente, caso haja tolerância. Doses acima de 200mg/dia devem ser divididas em 2 a 4 tomadas por dia, 1 hora após as refeições. A dose alvo é de 400mg/dia, mantendo-se a dose continuamente em caso de resposta objetiva. A avaliação de resposta deve ser feita após 3 meses de terapia; em caso de ausência de resposta, a medicação deve ser suspensa. Apesar de haver estudos com doses de até 1.200mg/dia, estas não são bem toleradas. Doses acima de 400mg/dia devem ser prescritas com cautela.

6.3 - Efeitos Colaterais:

O principal efeito adverso da Talidomida é a teratogenicidade, sendo particularmente sensível o período da 5ª a 8ª semana de concepção. Uma única dose de 100mg neste período é suficiente para produzir malformações.

Os efeitos adversos mais comuns são: cardiovasculares (edema, hipotensão), neurológicos (fadiga, sonolência, tonteira, neuropatia periférica, confusão, ansiedade, agitação, febre, cefaleia), dermatológicos (rash cutâneo, descamação, pele seca, acne), endócrinos (hipercalcemia), gastrointestinais (constipação, náuseas, anorexia, alteração do peso, diarreia), hematológicos (leucopenia, neutropenia, anemia, linfadenopatia), hepáticos (aumento de transaminases e bilirrubinas), neuromusculares (fraqueza, tremor, mialgia, parestesia, artralgia), renais (hematúria), respiratórios (dispneia) e diaforese. Menos comumente, ocorre: edema facial, insônia, vertigem, dor, dermatite, prurido, alteração ungueal, dislipidemia, xerostomia, flatulência, dor dentária, impotência sexual, disfunção hepática, rigidez de nuca, dor cervical ou lombar, albuminúria.

A Talidomida aumenta o efeito sedativo dos barbitúricos, álcool, clorpromazina e reserpina e reduz os efeitos clínicos produzidos pela histamina, serotonina, acetilcolina e prostaglandinas. A maior parte dos efeitos colaterais que causam suspensão da Talidomida são reversíveis com a sua suspensão. A neuropatia periférica pode deixar sequelas, e deve-se estar

atento a esta complicação, pois quanto mais precoce o seu diagnóstico maiores são as chances de reversão do quadro. Em caso de neuropatia periférica grau I (parestesia, fraqueza ou perda de reflexos sem perda de função), deve-se considerar redução da

dose; em caso de neuropatia periférica grau II ou maior (interferindo com a função), a medicação deve ser suspensa.

Há poucos relatos de trombose venosa profunda associada ao uso de Talidomida em DECH crônica, e a indicação ou não de profilaxia deve ser avaliada caso a caso, levando-se em consideração outros fatores de risco. Especificamente em tratamento de DECH crônica com Talidomida, não parece haver aumento de infecções.

7- Termo de Responsabilidade/Esclarecimento:

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do Termo de Responsabilidade/ Esclarecimento para o usuário da Talidomida, de acordo com o modelo constante nos anexos V-A e V-B da Resolução - RDC/ANVISA no 11, de 22 de março de 2011.

8- Bibliografia (além das referências do Quadro 3)

1. Berkow, Robert. Manual Merck de Medicina. 1 a edição, Editora Rocca.
2. Bouzas LFS et al. Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia Vol. 32 (Supl.1) nº 7 - Jul de 2010; 22-39.
3. Calabrese L, Fleicher AB. Thalidomid: current and potential clinical applications. Am J Med 2000 Apr 15; 108(6): 487- 95. Review.
4. Calderon P; Anzilotti M; Phelps R. Thalidomide in dermatology. New indications for an old drug. Int. J. Dermatol.;(36):881- 7,1997.
5. de Vita Jr. VT et al. Cancer: Principles Practice of Oncology, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011.2.638 p.
6. Feldman S. Medical Dermatologic therapy in medical dermatology. Curr. Probl. Dermatol.; (6): 279-81, 2000, Nov-Dec.
7. Gaziev D, Gallimberti M, Lucarelli G, Polchi P. Chronic graft-versus-host disease: is there an alternative to the conventional treatment? Bone Marrow Transplant, 2000 Apr; 25(7): 689-96. Review.
8. Mehta P, Kedar A, Graham-Pole J, Skoda-Smith S, Wingard JR. Thalidomide

in children undergoing bone marrow transplantation: series at a single institution and review of the literature. Pediatrics, 1999 Apr; 103(4) e 44. Review.

9. Penna GO; Pinheiro AMC; Hajjar LA. Talidomida: mecanismo de ação, efeitos colaterais e uso terapêutico. Nabras. Dermatol.: 73(6):501-14,1998 Nov-Dec.

10. Powel R J; Gardner-Medwin JMM. Guideline for the clinical use and dispensing of Thalidomide. Lepr. Rev.; (68):61- 6,1997.

ANEXO II

PROTOCOLO DE USO DA TALIDOMIDA NO MIELOMA MÚLTIPLO

1- Introdução:

O Mieloma Múltiplo corresponde a 1% de todos os tipos de câncer e a 10% das neoplasias hematológicas, sendo mais frequente que a Leucemia Mieloide Crônica e a Doença de Hodgkin. É uma doença que acomete predominantemente velhos, com mediana de idade ao diagnóstico de 66 anos. Estudos mostraram que a atividade antiangiogênica da Talidomida

pode desempenhar um papel no controle eficaz do Mieloma Múltiplo. No caso de recidivas ou de refratariedade à quimioterapia, foi demonstrada melhora da sobrevida com a sua utilização. A Talidomida pode ser usada isoladamente ou associada a outros medicamentos, e os esquemas que a contêm podem ser de primeira linha de tratamento ou para os casos refratários ou recidivados que não a tenham recebido como primeiro tratamento.

2- Classificação CID 10: Mieloma Múltiplo C900

3- Diagnóstico Laboratorial:

- Exame histopatológico: presença de plasmócitos displásicos no interior da medula óssea detectados na biópsia desta, tumoração(ões) plasmocitária(s) extra-medular(es) detectada(s) por biópsia local ou medulograma (mielograma): presença de mais de 10% de plasmócitos clonais e

- Eletroforese de proteínas séricas ou urinárias: na eletroforese de proteínas

séricas, presença de componente M monoclonal (representando imunoglobulinas monoclonais e cadeias leves de imunoglobulinas) em 80% dos casos e de um padrão eletroforético de

hipogamaglobulinemia sem um pico monoclonal (representando somente cadeias leves de imunoglobulinas) em 20% dos casos. Na eletroforese de proteínas urinárias, presença de pico monoclonal de cadeias leves (kappa ou lambda).

- Presença de lesões em órgãos-alvo, como anemia e lesões ósseas de padrão lítico, hipercalcemia e insuficiência renal. 4- Critérios de Inclusão: - Pacientes do sexo masculino com diagnóstico de mieloma múltiplo;

- Pacientes do sexo feminino em idade não reprodutiva com diagnóstico de mieloma múltiplo;

- Pacientes do sexo feminino com diagnóstico de mieloma múltiplo em idade reprodutiva que estejam usando dois ou mais métodos contraceptivos por pelo menos 1 mês antes do início do tratamento e com teste de gravidez negativo pré-início de tratamento. Os métodos anticoncepcionais devem ser mantidos pelo menos até 1 mês após o término do tratamento;

- Pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, recidivado ou refratário à quimioterapia, sendo que o tratamento somente pode continuar após 03 (três) meses se houver comprovação laboratorial da remissão da doença.

5- Critérios de Exclusão:

- Pacientes do sexo feminino: mulheres em idade reprodutiva que não estejam usando pelo menos dois métodos contraceptivos ou que estejam grávidas ou que tenham intenção de engravidar; - Pacientes com neuropatia periférica grau II ou maior;

- Pacientes que não concordem ou não assinem o Termo de Responsabilidade/Esclarecimento;

- Pacientes com hipersensibilidade à Talidomida ou componentes da fórmula.

6- Tratamento:

Nos casos de primeira linha de tratamento, já foi demonstrado benefício com a utilização de Talidomida associada aos esquemas quimioterápicos, com aumento das taxas de resposta e de

sobrevida livre de progressão da doença. Entretanto, verificou-se uma maior incidência de trombose venosa profunda, embolia pulmonar e neuropatia periférica. Sua utilização em primeira linha não inviabiliza ou contra-indica o transplante autólogo de células tronco hematopoéticas. No caso de recidivas da doença ou de refratariedade à quimioterapia, foram demonstradas melhores taxas de resposta e de sobrevida com esquemas quimioterápicos que contêm Talidomida.

Esquemas de manutenção com Talidomida após tratamento inicial também foram avaliados em estudos recentes e evidenciaram melhora de sobrevida geral e melhores taxas de sobrevida livre de progressão da doença.

A Talidomida foi avaliada em pesquisas do Arkansas Research Center no qual 169 pacientes receberam uma dose experimental (começando com 200 mg/dia , acrescentando 200mg a

cada 2 semanas de acordo com a tolerância à dose máxima de 800 mg/dia) de Talidomida como único agente para mieloma múltiplo refratário. De acordo com a pesquisa, 36% dos pacientes alcançaram pelo menos 25% de redução no componente M , correspondendo a uma redução significativa na plasmocitose na medula óssea . Os 124 pacientes sobreviventes foram avaliados durante 18 meses. Nesse período, 78% dos 56 pacientes responsivos (25% de redução na proteína M) sobreviveram, quando comparados aos 53% dos 68 que continuaram a não responder ao tratamento.

Os esquemas terapêuticos que incluem Talidomida podem ser usados como primeira linha de tratamento ou nos casos refratários que não tenham recebido Talidomida à época do diagnóstico.

6.1- Apresentação:

A Talidomida é apresentada em comprimidos de 100mg.

6.2- Esquema de Administração:

O tratamento preconizado com Talidomida para o mieloma múltiplo refratário é de 200mg/dia acrescentados de 200mg a cada 2 semanas com limite de 400mg/dia ou até o limite de tolerância do paciente em relação aos efeitos colaterais. A dose diária é de 100mg, por via oral, nos primeiros 14 dias e, não havendo intolerância, aumentar para 200mg continuamente até progressão da doença. Havendo intolerância, manter a dose de 100mg ao dia. Usar continuamente até progressão de doença.

6.3- Efeitos Colaterais:

O principal efeito adverso da Talidomida é a teratogenicidade, sendo particularmente sensível o período da 5ª a 8ª semana de concepção. Uma única dose de 100mg neste período é suficiente para produzir malformações. Os efeitos adversos mais comuns são: cardiovasculares (edema, hipotensão), neurológicos (fadiga, sonolência, tonteira, neuropatia periférica, confusão, ansiedade, agitação, febre, cefaleia), dermatológicos (rash cutâneo, descamação, pele seca, acne), endócrinos (hipercalcemia), gastrointestinais (constipação, náuseas, anorexia, alteração do peso, diarreia), hematológicos (leucopenia, neutropenia, anemia, linfadenopatia), hepáticos (aumento de transaminases e bilirrubinas), neuromusculares (fraqueza, tremor, mialgia, parestesia, artralgia), renais (hematúria), respiratórios (dispneia) e diaforese.

Menos comumente, ocorre: edema facial, insônia, vertigem, dor, dermatite, prurido, alteração ungueal, dislipidemia, xerostomia, flatulência, dor dentária, impotência sexual, disfunção hepática, rigidez de nuca, dor cervical ou lombar, albuminúria.

A Talidomida aumenta o efeito sedativo dos barbitúricos, álcool, clorpromazina e reserpina e reduz os efeitos clínicos produzidos pela histamina, serotonina, acetilcolina e prostaglandinas. A maior parte dos efeitos colaterais que causam suspensão da Talidomida são reversíveis com a sua suspensão.

A neuropatia periférica pode deixar seqüela, e deve-se estar atento a esta complicação, pois quanto mais precoce o seu diagnóstico maiores são as chances de reversão do quadro. Em caso de neuropatia periférica grau I (parestesia, fraqueza ou perda de reflexos sem perda de função), deve-se considerar redução da dose; em caso de neuropatia periférica grau II ou maior (interferindo com a função), a medicação deve ser suspensa.

Há poucos relatos de trombose venosa profunda associada ao uso de Talidomida em DECH crônica, e a indicação ou não de profilaxia deve ser avaliada caso a caso, levando-se em consideração outros fatores de risco.

Especificamente em tratamento de DECH crônica com Talidomida, não parece haver aumento de infecções. 7- Termo de Responsabilidade/Esclarecimento: É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do Termo de Esclarecimento para o Usuário da Talidomida, de acordo com o modelo constante do Anexo IV da Portaria nº 354/MS/SNVS, de 15 de agosto de 1997, publicada no Diário Oficial da União de 18 de agosto de 1997.

8- Bibliografia

1. Barlogie, Bart. Thalidomide induces response in large series of multiple myeloma patients. 13th Symposium on Molecular Biology of Hematopoiesis and Treatment of Leukemia, Lymphoma and Cancer, 2000.

2. Berkow, Robert. Manual Merck de Medicina. 15a edição, Editora Rocca.

3. Calabrese L, Fleicher AB. Thalidomid: current and potential clinical applications. *Am J Med* 2000 Apr 15; 108(6): 487- 95. Review.

4. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, de Vivo A, Testoni N, Nicci C, Terragna C, Grafone T, Perrone G, Ceccolini M, Tura S, Baccarani M . Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005;106(1):35.

5. Cavo M, Di Raimondo F, Zamagni E, Patriarca F, Tacchetti P, Casulli AF, Volpe S, Perrone G, Ledda A, Ceccolini M, Califano C, Bigazzi C, Offidani M, Stefani P, Ballerini F, Fiacchini M, de Vivo A, Brioli A, Tosi P, Baccarani M. Short-term thalidomide incorporated into double autologous stem-cell transplantation improves outcomes in comparison with double autotransplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):5001.

6. de Vita Jr. VT et al. *Cancer: Principles Practice of Oncology*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011. 2.638 p.

7. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, BeksaçM, Bringhen S, Mary JY, Gimsing P, Termorshuizen F, Haznedar R, Caravita T, Moreau P, Turesson I, Musto P, Benboubker L, Schaafsma M, Sonneveld P, Facon T, Nordic Myeloma Study Group, Italian Multiple Myeloma Network, Turkish Myeloma Study Group, Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland, Intergroupe Francophone du Myélome, European Myeloma Network. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: metaanalysis

of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011;118(5):1239.

8. Harousseau J-L. Induction Therapy in Multiple Myeloma - in *Hematology - American Society of Hematology – Education Program Book 2008*: 306 - 312.

9. Hungria VTM. Tratamento do Mieloma Múltiplo recidivado Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(1):48-53.

10. _____. Mieloma Múltiplo - avanços no tratamento Biblioteca de Ciências Médicas (<http://ciencia-atual.blogspot.com.br/2010/02/mieloma-multiplo.html>).

11. Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Mikhael JR, Roy V, Kyle RA, Greipp PR, Kumar S, Mandrekar SJ. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. Leukemia. 2011;25(4):689.

12. Kenealy M, Prince HM. Current status of new drugs for the treatment of patients with multiple myeloma. Intern Med J 2006;36(12): 781-9.

13. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, Morgan G, Sonneveld P, Spencer A, Andersen KC, Facon T, Stewart KA, Einsele H, Mateos MV, Wijermans P, Waage A, Beksac M, Richardson PG, Hulin C, Niesvizky R, Lokhorst H, Landgren O, Bergsagel PL, Orłowski R, Hinke A, Cavo M, Attal M, International Myeloma Working Group. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. Blood. 2012; 119(13): 3003.

14. Munshi NC, Kenneth CA. Plasma Cell Neoplasms. In: DeVita, VT; Hellman, S; Rosenberg, AS. Cancer & Principles and Practice of Oncology. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 2305-2342. (8th Ed.).

15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version.I.2013. Disponível em http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf .

16. Penna GO; Pinheiro AMC; Hajjar LA. Talidomida: mecanismo de ação, efeitos colaterais e uso terapêutico. Nabras. Dermatol.: 73(6):501-14,1998 Nov-Dec.

17. Powel R J; Gardner-Medwin JMM. Guideline for the clinical use and dispensing of Thalidomide. Lepr. Rev.:(68):61- 6,1997.

18. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, Olesnyckyj M, Yu Z, Knight R, Zeldis JB, Bladé J. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. J Clin Oncol. 2008;26(13):2171.

