

Fábio da Silva Tavares Bastos



Anexos respeitantes à Monografia ‘Talidomida:  
A Fénix renascida das cinzas’

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto

2013



Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

Fábio da Silva Tavares Bastos



# Anexos respeitantes à Monografia ‘Talidomida: A Fénix renascida das cinzas’

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto

2013

## Índice

Índice .....	iv
<b>Anexo A:</b> Enumeração dos principais desastres farmacológicos ocorridos no século passado. Adaptado de Wax (2006). .....	vi
<b>Anexo B:</b> Carta escrita pelo Dr. McBride sobre as suas preocupações e suspeitas relacionados com os efeitos teratogénicos e o Distaval®, enviada ao jornal <i>The Lancet</i> (Teixeira e Ferreira, 2005). .....	vii
<b>Anexo C:</b> Compilação de dados sobre a absorção da talidomida. ....	viii
<b>Anexo D:</b> Compilação de dados sobre a distribuição da talidomida. ....	xii
<b>Anexo E:</b> Compilação de dados sobre a eliminação da talidomida. ....	xv
<b>Anexo F:</b> Resumo de outras aplicações da talidomida em dermatologia. ....	xviii
<b>Anexo G:</b> Vários estudos realizados sobre a eficácia da talidomida em úlceras aftosas em doentes VIH-positivos. ....	xxv
<b>Anexo H:</b> Vários estudos realizados sobre a eficácia da talidomida em úlceras aftosas em indivíduos VIH-negativos. ....	xxvi
<b>Anexo I:</b> Compilação de vários estudos sobre a doença de Chron e utilização de talidomida na mesma. ....	xxvii
<b>Anexo J:</b> Outras patologias que envolvem o trato GI nas quais existem dados sobre o tratamento com talidomida. ....	xxviii
<b>Anexo K:</b> Compilação de vários estudos sobre a utilização da talidomida em monoterapia, no tratamento de MM. ....	xxix
<b>Anexo L:</b> Compilação de vários estudos sobre a utilização da talidomida em associações, maioritariamente com dexametasona, no tratamento de MM. ....	xxxi

**Anexo M:** Compilação de vários estudos sobre a utilização da talidomida em associações com quimioterápicos, no tratamento de MM..... xxxii

**Anexo N:** Compilação de vários estudos realizados sobre a eficácia da talidomida em várias doenças oncológicas hematológicas..... xxxiv

**Anexo O:** Compilação de vários estudos realizados sobre a eficácia da talidomida em várias doenças oncológicas sólidas..... xxxvii

**Anexo P:** Estudos que incidiram na aplicação da talidomida em várias doenças..... xlv

**Anexo A:** Enumeração dos principais desastres farmacológicos ocorridos no século passado. Adaptado de Wax (2006).

<b>Xenobiótico</b>	<b>Localização</b>	<b>Data</b>	<b>Significância</b>
Tálio	EUA	1920's- 1930's	<b>Tratamento dermatofitoses</b> ; 692 casos toxicidade, 31 fatalidades
Dietilenoglicol	EUA	1937	<b>Veículo do elixir de sulfanilamida</b> ; falhas renais e fatalidades
Torotraste	EUA	1930's- 1950's	<b>Agente radiológico contraste</b> ; angiosarcomas hepáticos, osteossarcomas e leucemia
Fenobarbital	EUA	1940-1941	Contaminação de sulfatiazol; 82 fatalidades
Dietilestilbestrol	EUA e Europa	1940's- 1970's	<b>Prevenção abortos</b> ; aumento risco cancro mama para as 'mães', adenocarcinoma vaginal nas 'filhas', anomalias trato reprodutivo
<i>Stalidon</i>	França	1954	Contaminação com trietilestanho; 217 pacientes sintomáticos, 102 fatalidades
Clioquinol	Japão	1955-1970	<b>Desinfetante gastrointestinal</b> ; 10000 pacientes sintomáticos e centenas de fatalidades
<b>Talidomida</b>	<b>Europa</b>	<b>1960's</b>	<b>Antiemético, sedativo, hipnótico; &gt;10000 bebés nascidos com deformações</b>
Isoproterenol 30%	Reino Unido	1961-1970	3000 fatalidades por asma
Pentaclorofenol	EUA	1967	<b>Usado em lavandarias hospitalares</b> ; 9 recém-nascidos, 2 fatalidades
Álcool Benzílico	EUA	1981	' <i>Gaspin baby syndrome</i> '
Acetaminofeno- cianeto	Chicago	1982	Contaminação propositada resultou em 7 fatalidades
L-triptofano	EUA	1989	Síndrome mialgia-eosinofilia
Dietilenoglicol	Haiti	1996	Contaminação elixir de acetaminofeno; falha renal, mais de 88 fatalidades pediátricas

**Legenda:** A negrito, a função para a qual se utilizava o composto em questão; Em tamanho maior: o foco do trabalho, a talidomida.

**Anexo B:** Carta escrita pelo Dr. McBride sobre as suas preocupações e suspeitas relacionados com os efeitos teratogénicos e o Distaval®, enviada ao jornal *The Lancet* (Teixeira e Ferreira, 2005).

**THALIDOMIDE AND CONGENITAL  
ABNORMALITIES**

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1·5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

W. G. MCBRIDE.

\*.\* In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to "reports from two overseas sources possibly associating thalidomide ('Distaval') with harmful effects on the foetus in early pregnancy". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—ED.L.

**Anexo C:** Compilação de dados sobre a absorção da talidomida.

Via administr ação/dose	Velocidad e absorção	Biodisponibili dade	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (mg/L)	Observações	Artigo
Oral, unidose, 50mg	-	-	2,9±1,9	0,62± 0,32	15 indivíduos saudáveis, idades 20-54 anos	Teo <i>et al.</i> , 2001
Oral, unidose, 100mg	-	-	4	0,9	5 indivíduos saudáveis	Beckman e Kampf, 1961
Oral, unidose, 100mg	-	-	2	1,2	7 indivíduos saudáveis	Beckman e Kampf, 1961
Oral, unidose, 100mg	-	-	2	1,8	7 indivíduos saudáveis	Beckman e Kampf, 1961
Oral, unidose, 100mg	-	-	2	0,5- 1,5	4 pacientes em jejum	Heney <i>et al.</i> , 1991
Oral, unidose, 100mg	-	-	3,4±1,8	1,17± 0,21	9 pacientes VIH-positivos, idades 26-50	Piscitelli <i>et al.</i> , 1997
Oral, unidose, 100mg	-	-	2,5±1,5	1,15± 0,2	14 pacientes, em jejum	Noormohamed <i>et al.</i> , 1999
Oral, unidose, 150mg	-	-	4	1,3	2 indivíduos saudáveis	Green e Benson, 1961
Oral, unidose, 200mg	-	-	4,39±1, 27	1,15± 0,20	8 indivíduos saudáveis, idades 21-43 anos	Chen <i>et al.</i> , 1989
Oral, unidose, 200mg	-	-	3	1,9	3 indivíduos saudáveis	Boughton <i>et al.</i> , 1995
Oral, unidose, 200mg	-	-	3,5±2,0	1,76± 0,52	15 indivíduos saudáveis, idades 20-54 anos	Teo <i>et al.</i> , 2001
Oral, unidose, 200mg	-	-	3,2±1,4	2,00± 0,55	16 indivíduos saudáveis, idades 20-43 anos	Teo <i>et al.</i> , 1999

Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

Oral, unidose, 200mg	-	-	3,32	1,97	13 pacientes, cancro próstata, idades 55-80	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, unidose, 200mg	-	-	4,2±0,8 4	1,95± 0,38	16 pacientes VIH-positivos, idades 24-41 anos	Noormohamed <i>et al.</i> , 1999
Oral, unidose, 400mg	-	-	4,3±1,6	2,82± 0,80	15 indivíduos saudáveis, idades 20-54 anos	Teo <i>et al.</i> , 2001
Oral, unidose, 800mg	-	-	5,1	3,8	15 indivíduos saudáveis, idades 20-54 anos	Teo <i>et al.</i> , 2001
Oral, unidose, 800mg	-	-	4,71	4,09	34 pacientes, glioma, idades 28-72 anos	Fine <i>et al.</i> , 2000
Oral, unidose, 800mg	-	-	4,40	4,42	11 pacientes, cancro próstata	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, multidose, 200mg/dia	-	-	-	C <sup>ss</sup> : 1,81± 0,81	3-11 pacientes, cancro próstata, idades 55-80 anos	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, multidose, 200mg/dia	-	-	-	C <sup>ss</sup> : 1,52± 1,10	14 pacientes, cancro mama, idades 30-85 anos	Baidas <i>et al.</i> , 2000
Oral, multidose, 400mg/dia	-	-	-	C <sup>ss</sup> : 3,43± 0,79	3-11 pacientes, cancro próstata, idades 55-80 anos	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, multidose, 600mg/dia	-	-	-	C <sup>ss</sup> : 5,58± 1,77	3-11 pacientes, cancro próstata, idades 55-80 anos	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, multidose, 800mg/dia	-	-	-	C <sup>ss</sup> : 7,57± 1,83	3-11 pacientes, cancro próstata, idades 55-80 anos	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, multidose, 800mg/dia	-	-	-	C <sup>ss</sup> : 4,97± 1,96	31 pacientes, glioma, idades 28-72 anos	Fine <i>et al.</i> , 2000
Oral, multidose, 800mg/dia	-	-	-	C <sup>ss</sup> : 6,2±4 ,3	14 pacientes, cancro mama, idades 30-85 anos	Baidas <i>et al.</i> , 2000

Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

Oral, multidose, 1000mg/di a	-	-	-	C <sup>ss</sup> : 9,18± 1,95	3-11 pacientes, cancro próstata, idades 55-80 anos	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, multidose, 1000mg/di a	-	-	-	C <sup>ss</sup> : 5,95± 2,57	31 pacientes, glioma, idades 28-72 anos	Fine <i>et al.</i> , 2000
Oral, multidose, 1200mg/di a	-	-	-	C <sup>ss</sup> : 11,07 ±2,47	3-11 pacientes, cancro próstata, idades 55-80 anos	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, multidose, 1200mg/di a	-	-	-	C <sup>ss</sup> : 7,40± 3,21	31 pacientes, glioma, idades 28-72 anos	Fine <i>et al.</i> , 2000
Oral, unidose, 100mg	-	-	(R)- 3,5; (S)-4	(R)- 0,5; (S)- 0,3	6 indivíduos saudáveis em jejum	Eriksson <i>et al.</i> , 1998b
Oral, 100mg	-	80 a 100%	4	(R): 0,6; (S): 0,4	-	Eriksson <i>et al.</i> , 2000b
Oral (Comparação entre 1,0mg/kg de (R) ou (S)-talidomida com 1,5mg/kg do racemato)	Absorção mais rápida na administração dos enantiómeros em separado	-	-	-	-	Eriksson <i>et al.</i> , 1995
	-	Oral: (R): ±100%; (S): ±80%	-	-	Conclusão com base nestes dois estudos	Eriksson <i>et al.</i> , 1995; Eriksson <i>et al.</i> , 2000b
Intravenosa a	-	~100% para (R) e ~50%	-	-	-	Eriksson <i>et al.</i> , 2000b

(enantiómeros), 200mg/L		para (S)				
Rectal	Lenta e variável	<40%	-	-	-	Eriksson <i>et al.</i> , 2000a
-	Variável e atrasada a altas doses e em pacientes com GVHD	-	-	-	-	Boughton <i>et al.</i> , 1995; Heney <i>et al.</i> , 1991
-	Lenta	-	-	-	-	Eriksson <i>et al.</i> , 2001
-	Lenta	Não determinada em humanos.	-	-	Vários estudos	Teo <i>et al.</i> , 2004
-	Lenta	-	-	-	Absorção dependente da dose e doença	Rehman <i>et al.</i> , 2011
-	-	-	-	-	Absorção proporcional à dose	Jin <i>et al.</i> , 2012

**Legenda:** C<sub>max</sub>: Concentração sérica máxima atingida; C<sup>ss</sup>: Concentração steady-state; GVHD: *Graft-Versus-Host Disease*; T<sub>max</sub>: tempo decorrido até ser atingida a concentração sanguínea máxima; VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana.

**Anexo D:** Compilação de dados sobre a distribuição da talidomida.

Via/dose	Ligação às p.p. (%)	p.p. em questão	V/F (L)	Observações	Artigo
Oral, unidose, 50mg	-	-	81,1±26,2	15 indivíduos saudáveis, idades 20-54 anos	Teo <i>et al.</i> , 2001
Oral, unidose, 100mg	-	-	87,8±12,9	9 pacientes VIH-positivos, idades 26-50 anos	Piscitelli <i>et al.</i> , 1997
Oral, 100mg	-	-	70±16	-	Noormohamed <i>et al.</i> , 1999
Oral, unidose, 200mg	-	-	121±5	8 indivíduos saudáveis, idades 21-43 anos	Chen <i>et al.</i> , 1989
Oral, unidose, 200mg	-	-	89,3±25,7 (Não compartimental)	16 indivíduos saudáveis, idades 20-43 anos	Teo <i>et al.</i> , 1999
Oral, unidose, 200mg	-	-	16,0±11,8 (Compartimental)	17 indivíduos	Teo <i>et al.</i> , 1999
Oral, unidose, 200mg	-	-	66,9±34,3	13 pacientes, cancro próstata, idades 55-80	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, unidose, 200mg	-	-	87,8±20,2	15 indivíduos saudáveis, idades 20-54 anos	Teo <i>et al.</i> , 2001
Oral, unidose, 200mg	-	-	74,6±16	16 pacientes VIH-positivos, idades 24-41 anos	Noormohamed <i>et al.</i> , 1999
Oral, 200mg	-	-	89±26		Teo <i>et al.</i> , 1999
Oral, 200mg	-	-	77±13	Três diferentes formulações de cápsulas	Teo <i>et al.</i> , 1999
			240±79		Teo <i>et al.</i> ,

Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

			(Possível erro por excesso)	1999	
Oral, 300mg	-	-	78±22	-	Piscitelli <i>et al.</i> , 1997
Oral, unidose, 400mg	-	-	121,9±47,5	15 indivíduos saudáveis, idades 20-54 anos	Teo <i>et al.</i> , 2001
Oral, unidose, 800mg	-	-	146±93	34 pacientes, glioma, idades 28-72 anos	Fine <i>et al.</i> , 2000
Oral, unidose, 800mg	-	-	166±84	11 pacientes	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, multidose, 200mg/dia	-	-	64,53±23,20	10 pacientes, cancro próstata, idades 55-80 anos	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, multidose, 200mg/dia	-	-	5,4±2,4	14 pacientes, cancro mama, idades 30-85 anos	Baidas <i>et al.</i> , 2000
Oral, multidose, 200-1200mg/dia	-	-	168±82	3-11 pacientes, cancro próstata	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, multidose, 800mg/dia	-	-	7,7±3,5	14 pacientes, cancro mama	Baidas <i>et al.</i> , 2000
Oral, multidose, 800-1200mg/dia	-	-	124±73	31 pacientes, glioma, idades 28-72 anos	Fine <i>et al.</i> , 2000
Oral, 1mg/kg	-	-	(R): 48±8,8; (S): 72±14	-	Eriksson <i>et al.</i> , 1995
Infusão intravenosa	56 para (R) e 63 para (S)	-	18 para (R) e 24 para (S)	Indivíduos saudáveis sexo masculino. Infusão 1 hora a 50mg; Distribuição sangue/plasma de 0,84 para (R) e 0,96 para (S)	Eriksson <i>et al.</i> , 2000b
-	-	-	1L/Kg peso	Outros	Jin <i>et al.</i> ,

			corporal	investigadores	2012
				alegam que o cálculo do V/F não é fiável	
-	-	-	Aproximadamente 1L/kg peso corporal	-	Eriksson <i>et al.</i> , 2001
-	Indeterminada para o racemato; 55 para (R) e 65 para (S)	Albumina sérica; Identificada também a ligação à glicoproteína ácida $\alpha 1$ e em baixa extensão às hemácias.	-	-	Teo <i>et al.</i> , 2004

**Legenda:** V/F: volume aparente de distribuição; p.p.: proteínas plasmáticas.

**Anexo E:** Compilação de dados sobre a eliminação da talidomida.

Via/Dose (mg)	CL/F (L/h)	CL <sub>R</sub> (L/h)	t <sub>1/2</sub> (h)	K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	Observações	Artigo
Oral, unidose, 50mg	10,4±1,8	-	t <sub>1/2</sub> eliminação : 5,5±2,0	0,138±0,04 0	15 indivíduos saudáveis, idades 20-54 anos	Teo <i>et al.</i> , 2001
Oral, unidose, 100mg	9,2±1,2	-	t <sub>1/2</sub> eliminação : 6,5±3,4	0,45±0,25	9 pacientes VIH-positivos, idades 26-50	Piscitelli <i>et al.</i> , 1997
Oral, 100mg	10,4±2,1	-	4,6±1,2	-	-	Noormohamed <i>et al.</i> , 1999
Oral, unidose, 200mg	10,41±2,04	Talido mida não modificada: 0,08±0,03	t <sub>1/2</sub> eliminação : 8,70±4,11	-	8 indivíduos saudáveis, idades 21-43 anos; QNMTEU de 0,60±0,22%	Chen <i>et al.</i> , 1989
Oral, unidose, 200mg	7,41±2,05	-	t <sub>1/2</sub> eliminação : 6,52±3,81	0,13±0,07	13 pacientes, cancro próstata, idades 55-80	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, unidose, 200mg	10,7±2,0	-	t <sub>1/2</sub> eliminação : 5,2±1,6	-	16 pacientes VIH-positivos, idades 24-41 anos	Noormohamed <i>et al.</i> , 1999
Oral, unidose, 200mg	10,50±2,10 (Não compartimental)	-	t <sub>1/2</sub> eliminação : 6,17±2,56	0,125±0,03 6	16 indivíduos saudáveis, idades 20-43 anos	Teo <i>et al.</i> , 1999
Oral, unidose, 200mg	10,9±1,7 (Compartimental)	-	-	-	17 indivíduos	Teo <i>et al.</i> , 1999
Oral, unidose, 200mg	10,9±1,9	-	t <sub>1/2</sub> eliminação : 5,5±1,4	0,132±0,03 2	15 indivíduos saudáveis, idades 20-54 anos	Teo <i>et al.</i> , 2001
	10,5±2,1	-	6,2±2,6	-		Teo <i>et al.</i> , 1999
Oral, 200mg	10±1,4	-	5,4±1,3	-	Três diferentes formulações de cápsulas	Teo <i>et al.</i> , 1999
	11,4±3,05	-	15±6,0	-		Teo <i>et al.</i> ,

						1999
Oral, 200mg	-	-	13,5±6,8	-	Comprimidos, em jejum; MTR de 21,4±8,2h	Teo <i>et al.</i> , 2000a
Oral, 200mg	-	-	5,8±1,7	-	Cápsulas, em jejum; MTR de 10,4±2,3h	Teo <i>et al.</i> , 2000a
Oral, 200mg	-	-	5,1±1,0	-	Cápsulas, após uma refeição rica em gorduras; MTR de 10,9±2,0h	Teo <i>et al.</i> , 2000a
Oral, 300mg	7,8±1,8	-	5,7±0,6	-	-	Piscitelli <i>et al.</i> , 1997
Oral, unidose, 400mg	11,7±2,8	-	t <sub>1/2</sub> eliminação : 7,3±2,6	0,104±0,03 0	15 indivíduos saudáveis, idades 20-54 anos	Teo <i>et al.</i> , 2001
Oral, unidose, 800mg	7,21±2,89	-	t <sub>1/2</sub> eliminação : 18,3±14,1	0,06±0,04	11 pacientes	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, unidose, 800mg	13,83±7,79	-	t <sub>1/2</sub> eliminação : 8,28±6,00	0,12±0,06	34 pacientes, glioma, idades 28-72 anos	Fine <i>et al.</i> , 2000
Oral, multidose, 200mg/dia	6,35±1,64	-	t <sub>1/2</sub> eliminação : 7,08±1,87	0,10±0,03	10 pacientes, cancro próstata, idades 55-80 anos	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, multidose, 200mg/dia	5,4±1,9	-	6,7±1,7	-	Tratamento de 21 dias: valores ao 1º dia	Trapnell <i>et al.</i> , 1998
Oral, multidose, 200mg/dia	4,1±2,0	-	6,8±3,1	-	Tratamento de 21 dias: Valores ao 21º dia	Trapnell <i>et al.</i> , 1998
Oral, multidose, 200mg/dia	5,4±2,4	-	-	-	14 pacientes, cancro mama, idades 30-85 anos	Baidas <i>et al.</i> , 2000
Oral, multidose, 200- 1200mg/di a	7,74±2,27	-	t <sub>1/2</sub> eliminação : 16,19±9,57	0,066±0,05 4	3-11 pacientes, cancro próstata	Figg <i>et al.</i> , 1999
Oral, multidose,	7,7±3,5	-	-	-	14 pacientes, cancro mama	Baidas <i>et al.</i> , 2000

Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

800mg/dia						
Oral, multidose, 800-1200mg/dia	12,65±6,63	-	$t_{1/2}$ eliminação : 8,31±7,12	0,16±0,17	31 pacientes, gliomas idades 28-72 anos	Fine <i>et al.</i> , 2000
Oral, 1mg/kg	-	-	4,7±0,4	-		Eriksson <i>et al.</i> , 1995
Intravenosa	(R): 10; (S): 21	-	5	-	MTR (R): 4,7h; MTR (S): 3,9h; Concentrações metabolitos hidroxilados abaixo patamar nanogramas; IH ou IR não parecem afetar parâmetros da eliminação	Eriksson <i>et al.</i> , 2000b
-	-	-	-	-	Talidomida e seus metabolitos rapidamente eliminados via urinária	Melchert e List, 2007

**Legenda:** CL/F: Clearance aparente; CL<sub>R</sub>: Clearance renal; IH: Insuficiência hepática; IR: Insuficiência renal; K<sub>el</sub>: Constante de eliminação; MTR: Tempo médio de residência; QNMTEU: Quantidade de talidomida não modificada excretada na urina;  $t_{1/2}$ : tempo de semivida; VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana.

**Anexo F:** Resumo de outras aplicações da talidomida em dermatologia.

<b>Patologia</b>	<b>Eficácia</b>	<b>Observações</b>	<b>Referência</b>
Estomatite aftosa/ <i>Aphthous stomatitis</i>	Alta	100% com resolução completa	Mascaro <i>et al.</i> , 1979
		89% responderam	Torras <i>et al.</i> , 1982
		Reserva da talidomida para os casos mais severos	Bowers e Powell, 1983
		93% curados	Jenkins <i>et al.</i> , 1984
		75% responderam positivamente	Grinspan, 1985
		48% com remissão total	Ranselaar <i>et al.</i> , 1986
		44% com remissão total	Revuz <i>et al.</i> , 1990
		20 pacientes VIH +; 14 melhoraram completamente; 6 responderam	Paterson <i>et al.</i> , 1995
		14 pacientes VIH +; 3/4 responderam	Weidle, 1996
		57 pacientes VIH +; 55% curados; 4 semanas	Jacobson <i>et al.</i> , 1997
		16 pacientes VIH +; 90% curados; 8 semanas	Ramirez-Amador <i>et al.</i> , 1999
		49 pacientes VIH +; 61% sofreram recaídas	Jacobson <i>et al.</i> , 2001
		Síndrome de Behçet/ <i>Behçet's syndrome</i>	Alta
Idem; Reserva da talidomida para casos mais severos	Bowers e Powell, 1983		
87% responderam	Hamza, 1986		
81% com resolução completa	Gardner-Medwin <i>et al.</i> , 1994		
6 e 16% respostas (100 e 300mg respetivamente)	Hamuryudan <i>et al.</i> , 1998		
100% melhoraram; 59% remissão completa; 50mg/dia dose ideal	de Wazieres, 1999		
<i>In vitro</i> ; Il-8 como causa da regeneração	Nasca <i>et al.</i> , 1999		
Estudo com 1 criança; Resolução em 4 semanas	Shek <i>et al.</i> , 1999		
50% resposta; 30% remissão completa	Kari <i>et al.</i> , 2001		

		Melhoria com monoterapia	Shek e Lim, 2002
Prurido nodular/ <i>Prurigo nodularis</i>	Alta	1º a tratar PN com talidomida Possível efeito local no tecido neuronal proliferativo; Possível NP como causa das melhorias Níveis Zn e Fe normal após talidomida Melhoria 2-3 semanas Resolução 4-6 meses em 12 pacientes. 91% alívio imediato prurido; 59% abandonou por ES Talidomida e fototerapia: Alta taxa de resposta 70% desenvolveu NP Talidomida monoterapia útil 10 pacientes VIH+; >50% diminuição prurido em 8 pacientes Ótimo alívio prurido	Sheskin, 1965 van der Broek, 1980 Sheskin <i>et al.</i> , 1981 Grosshans e Illy, 1984 Winkelmann <i>et al.</i> , 1984 Johnke e Zachariae, 1993 Ferrandiz <i>et al.</i> , 1997 Stirling, 1998 Wines <i>et al.</i> , 2002 Maurer <i>et al.</i> , 2004 Wu <i>et al.</i> , 2005
Prurigo actínico/ <i>Actinic prurigo</i>	Média	94% melhoraram em 50 dias 51 pacientes; Eficácia semelhante Londano (1973) 79% melhoraram ↓TNF- $\alpha$ como chave do mecanismo ação Mais-valia na associação de talidomida, esteroides e proteção solar	Londano, 1973 Calman e Meara, 1977 Lovell <i>et al.</i> , 1983 Arrese <i>et al.</i> , 2001 Veja-Memije <i>et al.</i> , 2002
Histiocitose/ <i>Adult Langerhans cell histiocytosis or histiocytosis X</i> )	Média	1º tratamento de histiocitose com talidomida com sucesso Virtualmente nenhum efeito nos órgãos internos afetados por esta doença Idem Idem; Possível efeito na proliferação células Langerhans	Gnassia <i>et al.</i> , 1987 Bensaid <i>et al.</i> , 1992 Misery <i>et al.</i> , 1993 Thomas <i>et al.</i> , 1993

		Idem 1 paciente com LES e histiocitose cutânea; tratado com sucesso: cladribina e talidomida	Meunier <i>et al.</i> , 1995 Dallafior <i>et al.</i> , 1995
		1 paciente com remissão completa após 1 mês; sem recaída	Viraben <i>et al.</i> , 1998
		Virtualmente nenhum efeito nos órgãos internos afetados por esta doença	Lair <i>et al.</i> , 1998
		Idem	Gerlach <i>et al.</i> , 1998
		Idem	Padula <i>et al.</i> , 2004
Eritema multiforme/ <i>Erythema multiforme</i>	Média	Lesões nos pés, mão, lábios e glândula curaram após alguns dias	Bahmer <i>et al.</i> , 1982
		Menos e mais fracas recaídas	Naafs e Faber, 1985
		1 paciente feminina respondeu bem	Pinto <i>et al.</i> , 1990
		2 pacientes responderam mas recaíram após descontinuação;	Moisson <i>et al.</i> , 1992
		Abandono devido a ES	
		Redução do tempo dos episódios em 11 dias; Lesões curaram em 5-8 dias	Cherouati <i>et al.</i> , 1996
		EEM +HS: tratamento com sucesso	Engeser e Klimm, 1999
Infiltração linfocítica da pele de Jessner-Kanof/ <i>Jessner-Kanof lymphocytic infiltration of the skin</i>	Média	Excelente resposta em todos os 5 pacientes; Recaída aquando paragem do tratamento	Moulin <i>et al.</i> , 1983
		76% remissão completa; 59% após 1 mês; 74% após 2 meses	Guillaume <i>et al.</i> , 1995
Prurido urémico/ <i>Uraemic pruritus</i>	Média	Não ocorreu resposta	Naafs e Faber, 1985
		29 pacientes; 2/3 com 80% redução prurido; mecanismo desconhecido	Silva <i>et al.</i> , 1994
Líquen	Possível/	4 pacientes tratados com	Naafs e Faber, 1985

Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

plano/ <i>Lichen planus</i>	Incerta	<p>sucesso durante 15-36 meses; Sem recaídas e ES Redução total lesões 1 paciente 4 pacientes tratados com sucesso durante 15-36 meses; Sem recaídas e ES Idem 150mg/dia-1 mês; cabelo voltou a crescer Talidomida monoterapia útil Sucesso; 50mg, 2xdia-6meses 83% responderam; 67% curados; 4 meses 1 paciente; sucesso; associação tacrolimus e talidomida tópica Resultados inconstantes Resultados positivos</p>	<p>Perez-Alfonzo <i>et al.</i>, 1987 Dereure <i>et al.</i>, 1996 Camisa e Popovsky, 2000 George e Hsu, 2001 Wines <i>et al.</i>, 2002 Boyd <i>et al.</i>, 2002 Macario-Barrel <i>et al.</i>, 2003 Eisman e Orteu, 2004 Jouanique <i>et al.</i>, 2004 Wu <i>et al.</i>, 2005</p>
Melanoma/ <i>Melanoma</i>	Possível/ Incerta	<p>Associação talidomida e temozolomida Não eficaz Atividade antitumoral significativa; Metástases cerebrais Atividade antitumoral significativa em pacientes com melanoma em estado avançado 35% doença estável por 12-32 semanas; atividade promissora: futuros estudos necessários</p>	<p>Hwu, 2000 Eisen <i>et al.</i>, 2000 Hwu, 2001 Hwu <i>et al.</i>, 2002 Pawlak e Legha, 2004</p>
Pioderma gangrenoso/ <i>Pyoderma gangrenosum</i>	Possível/ Incerta	<p>Resolução completa: 100mg/dia; 1 paciente PG + BS; Cura Remissão completa por 2 anos; Recaída após paragem; 100mg/dia Homem, 47 anos, refratário,</p>	<p>Venencie e Saurat, 1982 Munro e Cox, 1988 Buckley <i>et al.</i>, 1990 Rustin <i>et al.</i>, 1990</p>

		remissão completa após 10 semanas	
		Curado após 6 meses; 1 caso	Hecker e Lebwhol, 1998
		1 caso refractário melhorou após 5 dias talidomida (100mg)	Farrel <i>et al.</i> , 1998
		Homem, 47 anos, refratário, remissão completa após 10 semanas	Federman e Federman, 2000
		Talidomida monoterapia útil	Wines <i>et al.</i> , 2002
		Ineficaz	Wu <i>et al.</i> , 2005
Edema eritematoso crónico/ <i>Chronic erythematous oedema</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Wu <i>et al.</i> , 2005
Hiperplasia linfóide cutânea benigna/ <i>Cutaneous benign lymphoid hyperplasia</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Wu <i>et al.</i> , 2005
Rosai-Dorfman cutânea/ <i>Cutaneous Rosai-Dorfman</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Wu <i>et al.</i> , 2005
Vasculite cutânea/ <i>Cutaneous vasculitis</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Wu <i>et al.</i> , 2005
Histiocitose eruptiva generalizada/ <i>Generalized eruptive histiocytosis</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Wu <i>et al.</i> , 2005
Vasculite complexo imune/ <i>Immune complex vasculitis</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Wu <i>et al.</i> , 2005
Pustulose palmoplantar/ <i>Palmoplantar</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Wu <i>et al.</i> , 2005

<i>mopplantar</i>			
<i>pustulosis</i>			
Penfigóide/ <i>Pemphigoid</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Wu <i>et al.</i> , 2005
Foliculite perfurante/ <i>Perfurant folliculitis</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Wu <i>et al.</i> , 2005
Erupção polimórfica leve/ <i>Polymorphic light eruption</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Wu <i>et al.</i> , 2005
Porfíria cutânea tardia/ <i>Porphyria cutanea tarda</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários Talidomida monoterapia útil	Wu <i>et al.</i> , 2005 Wines <i>et al.</i> , 2002
Neuralgia pós-herpética/ <i>Postherpetic neuralgia</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Wu <i>et al.</i> , 2005
Ulcerações vulvares refratárias associadas à doença Chron/ <i>Refractory vulvar ulcerations associated with Chron's disease</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Wu <i>et al.</i> , 2005
Síndrome de Schnitzler/ <i>Schnitzler syndrome</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Wu <i>et al.</i> , 2005
Escleromixoedem a/ <i>Scleromyxoedema</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Wu <i>et al.</i> , 2005
<i>Weber-Christian</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Wu <i>et al.</i> , 2005
Escleroderma/ <i>Scleroderma</i>	Possível; faltam estudos	Casos individuais relatados: futuros estudos necessários	Oliver <i>et al.</i> , 2000
Doenças fotossensitivas	Possível; faltam estudos	100mg/dia, 4 semanas, inibiu eritema UVB 1 dia depois	Cummins e Gaspari, 2004

exposição			
Necrólise Epidérmica Tóxica/ <i>Toxic</i> <i>Epidermic</i> <i>Necrolysis</i>	Contraindicad o	59% mortalidade: estudo interrompido; talidomida aumentou TNF- $\alpha$ ; Mecanismo independente do TNF- $\alpha$ ; relação com Fas e queratinócitos Talidomida estimula linfócitos T: contraindicado nesta doença, cuja patogénese envolve essa estimulação	Wolkenstein <i>et al.</i> , 1998  Viard <i>et al.</i> , 1998  Klausner <i>et al.</i> , 1999

**Legenda:** BS: Síndrome de Behçet; EEM: Eritema exsudativo multiforme; ES: Efeitos secundários; Fe: Ferro; HS: *Herpes Simplex*; IL-8: Interleucina 8; LES: Lúpus Eritematoso Sistémico; NP: Neuropatia periférica; PG: Pioderma gangrenoso; PN: Prurigo nodular; TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral alfa ( $\alpha$ ); VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana; Zn: Zinco.

**Anexo G:** Vários estudos realizados sobre a eficácia da talidomida em úlceras aftosas em doentes VIH-positivos.

<b>Tipo de úlcera(s)</b>	<b>Caraterização</b>	<b>Resultados</b>	<b>Observações</b>	<b>Referência</b>
Orais, múltiplas	1 paciente 50 anos, refratário; 100mg/dia	Melhoria após 2 semanas	Descontinuação após 7 meses devido a ES; Recaída 2/3 semanas após e normalização 1/2 semanas após recaída.	Radef <i>et al.</i> , 1990
Esofágica	24 pacientes; 200mg/dia-4 semanas	Cura completa em 73% grupo talidomida	Baixa incidência ES	Jacobson <i>et al.</i> , 1999
-	1 paciente 39 anos, refratário; 300mg/dia	Cura parcial em poucos dias;	Paciente faleceu: não relacionado com talidomida	Diz Dios <i>et al.</i> , 2000

**Legenda:** ES: Efeitos secundários.

**Anexo H:** Vários estudos realizados sobre a eficácia da talidomida em úlceras aftosas em indivíduos VIH-negativos.

Tipo de úlcera(s)	Caraterização	Resultados	Observações	Referência
Oral	100 pacientes, 40-49 anos, 59% ♂; 100-300mg/dia-3 meses	34 % cura total e 100% cura parcial	2% descontinuaram devido a ES; não ocorreram recaídas durante tratamento	Grinspan <i>et al.</i> , 1989
Oral	Estudo prospetivo, determinação parâmetros imunológicos em doentes com UA	Níveis ↑ de IL-2, IFN- $\gamma$ e TNF- $\alpha$	Especulação sobre possível mecanismo ação: ↓ TNF- $\alpha$	Buno <i>et al.</i> , 1998
Oral	Investigação do efeito da talidomida no tratamento e prevenção	4-8 semanas de 100-150mg/dia para cura	-	Eisen e Lynch, 2001

**Legenda:** ES: Efeitos secundários; IFN- $\gamma$ : Interferão gamma ( $\gamma$ ); IL-2: Interleucina 2; TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral alfa ( $\alpha$ ); UA: Úlceras aftosas.

**Anexo I:** Compilação de vários estudos sobre a doença de Chron e utilização de talidomida na mesma.

Caraterização	Resultados	Observações	Referência
Efeito da talidomida na CD em 24 pacientes refratários; 200 e 300mg/dia	12 pacientes responderam ao tratamento e 4 com remissão ao fim de 4 semanas	Ao fim de 12 sem., 14 terminaram o tratamento e responderam, e 9 com remissão total	Ehrenpreis <i>et al.</i> , 1999
Efeito da talidomida em 12 pacientes com CD crónica dependentes esteroides; 50 ou 100mg/dia	58% responderam e 17% com remissão, ao fim de 4 semanas; igual à 12 <sup>o</sup> semana	Redução de mais de 50% na dose de esteróides	Vasiliauskas <i>et al.</i> , 1999
Efeito da talidomida em 5 crianças intolerantes à terapia padrão; 1,5 a 2mg/kg; continuação com esteróides	4 pacientes melhoraram	1 paciente desistiu devido a ES; descontinuação terapia esteroides	Facchini <i>et al.</i> , 2001
Efeito da talidomida em 11 pacientes com IBD (6 com CD) refratários; 12 semanas	89% responderam significativamente. Melhoria na frequência defecação, consistência fezes e CDAI; ↓ Proteína C reativa e ESR	2 pacientes desistiram, devido a ES (alterações e perturbações humor)	Bariol <i>et al.</i> , 2002
Investigar o efeito da talidomida na produção de citocinas em pacientes com IBD	Produção de TNF- $\alpha$ e IL-12 diminuiu durante o tratamento: possível mecanismo ação talidomida	Melhorias clínicas significativas nos pacientes e 4 pacientes com remissão total	Bauditz <i>et al.</i> , 2002
-	-	Talidomida poderá ser útil em pacientes refratários a infliximab	Kane <i>et al.</i> , 2002
-	-	Talidomida poderá ser útil no tratamento concomitante com infliximab	Sabate <i>et al.</i> , 2002

**Legenda:** CD: Doença Chron; CDAI: *Chron's Disease Activity Index*; ES: Efeitos secundários; ESR: Taxa sedimentação eritrocitária; IBD: Doenças inflamatórias intestinais; IL-12: Interleucina 12; TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral alfa ( $\alpha$ ).

**Anexo J:** Outras patologias que envolvem o trato GI nas quais existem dados sobre o tratamento com talidomida.

<b>Patologia</b>	<b>Resultado</b>	<b>Observações</b>	<b>Referência</b>
Colite ulcerosa idiopática/ <i>Idiopathic colitis</i>	Tratamento com sucesso	Pacientes VIH positivos	Fu <i>et al.</i> , 1998
Proctite ulcerosa idiopática/ <i>Idiopathic proctitis</i>	Tratamento com sucesso	Pacientes VIH positivos	Fu <i>et al.</i> , 1998
Hepatite C/ <i>Hepatitis C infection</i>	Benéfico	-	Raufman e Lamps, 2001
Pseudotumor inflamatório/ <i>Inflammatory pseudotumor</i>	Benéfico	-	Aboulafia, 2000
Microsporidiose/ <i>Microsporidiosis</i>	39% com remissão completa, 17% remissão parcial e 44% com resposta fraca	18 Pacientes VIH positivos	Sharpstone <i>et al.</i> , 1997
Hemorragias por angiodisplasia intestinal/ <i>Bleeding from angiodysplasia</i>	Tratamento com sucesso	-	Bauditz <i>et al.</i> , 2004
		-	Szilagyi e Ghali, 2006
		-	Almadi <i>et al.</i> , 2009

**Legenda:** VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana.

**Anexo K:** Compilação de vários estudos sobre a utilização da talidomida em monoterapia, no tratamento de MM.

<b>Caracterização</b>	<b>Resultados</b>	<b>Observações</b>	<b>Referência</b>
84 pacientes, 200mg/dia, aumento para 800mg/dia	>50% redução na concentração de paraproteínas do soro em 25% dos pacientes; >90% em 8 pacientes; 2 respostas completas; >75% dos pacientes com redução no infiltrado de plasmócitos da MO	-	Singhal <i>et al.</i> , 1999
44 pacientes, 800mg/dia como dose máxima	39% responderam	-	Hideshima <i>et al.</i> , 2000
23 pacientes, 200mg/dia (escalada)	43% resposta parcial; média de remissão de 23 semanas	Doses divididas aumentam resposta e reduzem tempo até remissão	Juliusson <i>et al.</i> , 2000
17 pacientes, 200-800 mg/dia	65% responderam	Talidomida deveria ser opção terapêutica no MM	Kneller <i>et al.</i> , 2000
16 pacientes, 200mg/dia (escalada)	4 pacientes com resposta parcial (>50% redução na proteína monoclonal)	Talidomida como opção no tratamento de MM estado avançado	Rajkumar <i>et al.</i> , 2000b
27 pacientes, 400mg/dia	45% responderam	Talidomida eficaz no MM avançado; Toxicidade moderada	Yakoub-Agha <i>et al.</i> , 2000
Estudo fase II com 169 pacientes, 200mg/dia (incrementos de 200mg cada 2 semanas até 800mg)	25% redução proteína mieloma em 37% pacientes; 50% redução em 30% pacientes; 14% remissão completa; 2 anos sem recaídas e taxa sobrevida entre 20 e 48%	Possível efeito dose-resposta em estados avançados de MM	Barlogie <i>et al.</i> , 2001a
-	-	Suporte da teoria dose-	Barlogie <i>et al.</i> , 2001b

Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

		resposta	
Revisão da talidomida como monoterapia no MM	41% responderam	Talidomida eficaz no MM	Bertolini <i>et al.</i> , 2001
23 pacientes, 400mg/dia	52% responderam	-	Bladé <i>et al.</i> , 2001
53 pacientes, 200mg/dia	51% responderam, 7 significativamente; respostas entre a 4 <sup>o</sup> e 12 <sup>o</sup> semanas	Talidomida aceitável no MM refratário; toxicidade aceitável;	Hus <i>et al.</i> , 2001
54 pacientes	54% responderam	-	Neben <i>et al.</i> , 2001
Revisão da talidomida como monoterapia no MM	25 a 35% responderam	-	Rajkumar, 2001
65 pacientes; 100mg/dia-escalada até 800mg/dia máximo	46,6% responderam	Talidomida ativa no MM refratário	Tosi <i>et al.</i> , 2002
83 pacientes, 400mg/dia	66% responderam	Talidomida eficaz no MM avançado	Yakoub-Agha <i>et al.</i> , 2002
Estudo fase II, 75 pacientes, dose máxima 800mg/dia	28% responderam	Talidomida eficaz no MM refratário	Mileshkin <i>et al.</i> , 2003

**Legenda:** MM: Mieloma Múltiplo; MO: Medula óssea.

**Anexo L:** Compilação de vários estudos sobre a utilização da talidomida em associações, maioritariamente com dexametasona, no tratamento de MM.

<b>Caracterização</b>	<b>Resultados</b>	<b>Observações</b>	<b>Referência</b>
47 pacientes; associação com dexametasona	52% responderam	-	Weber <i>et al.</i> , 2000
Associação com dexametasona	57% responderam vs 27% dexametasona monoterapia	Arma eficaz no tratamento de MM	Barlogie <i>et al.</i> , 2001c
44 pacientes; associação com dexametasona	55% responderam	Associação aparentemente ativa no MM refratário	Dimopoulos <i>et al.</i> , 2001a
77 pacientes; associação com dexametasona	66% responderam	Associação ativa e benéfica	Palumbo <i>et al.</i> , 2001a
44 pacientes; associação com dexametasona; estudo comparativo	48% responderam vs 44% melfalano + prednisona	-	Palumbo <i>et al.</i> , 2001b
Fase II, pacientes MM não tratados; associação com dexametasona	64% responderam	-	Rajkumar <i>et al.</i> , 2001a
27 pacientes; associação com dexametasona	56% responderam	-	Tosi <i>et al.</i> , 2001
Associação com dexametasona	-	Associação mais eficaz do que talidomida monoterapia	Weber <i>et al.</i> , 2001
Associação com dexametasona; 12 pacientes em remissão parcial	57% com mais de 90% redução mieloma	Associação eficaz como terapia de consolidação	Alexanian <i>et al.</i> , 2002
13 pacientes; associação com pamidronato	Boa resposta em 53%	Associação eficaz em MM refratário	Ciepluch <i>et al.</i> , 2002
Associação com dexametasona; 47 pacientes com MM refratário	47% responderam: remissão parcial	Associação eficaz no MM resistente	Anagnostopoulos <i>et al.</i> , 2003

**Legenda:** MM: Mieloma Múltiplo;

**Anexo M:** Compilação de vários estudos sobre a utilização da talidomida em associações com quimioterápicos, no tratamento de MM.

<b>Caracterização</b>	<b>Resultados</b>	<b>Observações</b>	<b>Referência</b>
DT-PACE em MM refratário	-	7% dos pacientes faleceram devido a ES	Munshi <i>et al.</i> , 1999
Talidomida + claritromicina + dexametasona	Boa resposta	Idem	Coleman <i>et al.</i> , 2000
Talidomida + melfalano + dexametasona; MM refratário	81% responderam	Idem	Srkalovic <i>et al.</i> , 2000
80 pacientes, fase III, dexametasona + ciclofosfamida + etoposido + cisplatina com ou sem talidomida	Responderam: sem talidomida: 18% com talidomida: 36%; sobrevivência após 2 anos: sem talidomida: 38% com talidomida: 48%	Sem diferenças na sobrevivência após os 2 anos nos pacientes que receberam ou não talidomida	Barlogie <i>et al.</i> , 2001c
DT-PACE	73% sobreviveram sem recaídas durante 2 anos	-	Barlogie <i>et al.</i> , 2001c
Ciclofosfamida, + talidomida e dexametasona intermitentes; pacientes pré-tratados	50% responderam	-	Dimopoulos <i>et al.</i> , 2001b
Talidomida + ciclofosfamida + etoposido + dexametasona	77% responderam; 60% sobreviveram sem progressão da doença durante 1 ano	-	Moehler <i>et al.</i> , 2001
Talidomida + melfalano; MM refratário	82% responderam	Alta toxicidade	Offidani <i>et al.</i> , 2001
Talidomida + ciclofosfamida + dexametasona; MM refratário	76% responderam; 51% sobreviveram sem recaídas durante 1 ano	-	García-Sanz <i>et al.</i> , 2002
Talidomida + melfalano + dexametasona; MM refratário	70% responderam	10% dos pacientes faleceram devido a ES; associação útil em MM	Srkalovic <i>et al.</i> , 2002

		refratário e com fraco prognóstico	
DT-PACE	32% remissão parcial	DT-PACE eficaz antes da autotransplantação	Lee <i>et al.</i> , 2003
CDT, 52 pacientes com MM refratário	90% responderam	Regime CDT é bem tolerado, seguro, e eficaz em pacientes com MM refratário	Kyriakou <i>et al.</i> , 2005

**Legenda:** CDT: regime triplo de ciclofosfamida oral de toma semanal, dexametasona mensal e talidomida em dose baixa; DT-PACE: Regime de talidomida + dexametasona, em associação com cisplatina, doxorrubicina, ciclofosfamida e etoposido; ES: Efeitos secundários; MM: Mieloma Múltiplo.

**Anexo N:** Compilação de vários estudos realizados sobre a eficácia da talidomida em várias doenças oncológicas hematológicas.

<b>Tipo de cancro</b>	<b>Caracterização</b>	<b>Resultados</b>	<b>Observações</b>	<b>Referência</b>
Macroglobulinemia de Waldenstrom/ <i>Waldenstrom's Macroglobulinemia</i>	20 pacientes; talidomida	25% com resposta parcial; 25% com doença estável; 50% com progressão de doença	Resultados encorajadores; alta toxicidade	Dimopoulos <i>et al.</i> , 2001c
	200mg/dia com escalada	Idem	83% responderam	BLT-D eficaz na WM; alta toxicidade limita o uso a tratamento de indução e último recurso
	12 pacientes, BLT-D	42% responderam	Bom tratamento de salvação para WM pré-tratada	Dimopoulos <i>et al.</i> , 2003
	25 pacientes; Talidomida + rituximab	72% responderam	Associação eficaz; boas respostas a longo prazo	Treon <i>et al.</i> , 2008
Síndrome mielodisplásica/ <i>Myelodysplastic Syndromes</i>	83 pacientes, talidomida	19% responderam <sup>1</sup>	Talidomida monoterapia	Raza <i>et al.</i> , 2001a
	100mg/dia (escalada)		benéfica no tratamento de citopenias	
	51 pacientes, talidomida + PCD	18% responderam <sup>2</sup>	-	Raza <i>et al.</i> , 2001b
	26 pacientes, talidomida + etanercept	19% responderam <sup>3</sup>	-	Raza <i>et al.</i> , 2001c
	30 pacientes, 100mg/dia	30% responderam	Talidomida clinica e	Zorat <i>et al.</i> , 2001

	(escalada)		biologicamente importante em alguns tipos de MDS	
	34 pacientes, 400mg/dia	56% responderam <sup>4</sup>	Tratamento benéfico	Strupp <i>et al.</i> , 2002
	47 pacientes, MDS baixo risco; 200mg/dia	59% responderam	47% desistiu devido a ES	Bouscary <i>et al.</i> , 2005
	72 pacientes; 200mg/dia (escalada)	10% responderam	Eficácia limitada e toxicidade substancial	Moreno-Aspitia <i>et al.</i> , 2006
Mielofibrose/ <i>Myelofibrosis</i>	-	-	Resultados paradoxais nos GB e plaquetas	Tefferi e Elliott, 2000
	21 pacientes, até 400mg/dia; outras terapias a decorrer simultaneamente	38% responderam <sup>5</sup>	19 pacientes desistiram devido a ES; Resultados paradoxais nos GB e plaquetas	Barosi <i>et al.</i> , 2001
	10 pacientes	Benefícios na MF agnogénica apenas	Necessário explorar eficácia nas várias fases da doença	Canepa <i>et al.</i> , 2001
	15 pacientes, 200-1000 mg/dia	27% responderam	12 pacientes desistiram devido a ES; benefício em alguns casos; trombocitose e leucocitose	Elliott <i>et al.</i> , 2002
	12 pacientes, 100-600mg/dia	Boa resposta	Opção terapêutica; Promissor no controlo progressão doença	Piccaluga <i>et al.</i> , 2002a

	2 pacientes	Boa resposta	Possível opção no tratamento de anemias refratárias	Piccaluga <i>et al.</i> , 2002b
Leucemia mielóide aguda/ <i>Acute Myeloid Leukemia</i>	20 pacientes, 200-400mg/dia	25% responderam <sup>6</sup>	Talidomida ativa na AML; mais dados necessários	Steins <i>et al.</i> , 2002
Doença de von Willebrand/ <i>Willebrand's disease</i>	-	-	Tratamento com sucesso	Nomikou <i>et al.</i> , 2009
Telangiectasia hemorrágica hereditária ou Doença de Osler-Weber-Rendu/ <i>Hereditary Hemorrhagic Telangiectasis (HHT)</i>	-	Redução da frequência e gravidade da epistáxis	Possível terapêutica em doenças com malformações vasculares	Lebrin <i>et al.</i> , 2010

**Legenda:** AML: Leucemia mielóide aguda; BLT-D: 500mg claritromicina/2xdia + 200 mg talidomida/dia + dexametasona 40mg/1xsemana; GB: Glóbulos brancos; HHT: Telangiectasia hemorrágica hereditária; MF: Mielofibrose; MDS: Síndromes mielodisplásicas; PCD: Pentoxifilina + Ciprofloxacina + Dexametasona; WM: Macroglobulinemia de Waldenstrom; <sup>1</sup>31% dos pacientes elegíveis; <sup>2</sup>36% dos pacientes elegíveis; <sup>3</sup>28% dos pacientes elegíveis; <sup>4</sup>66% dos pacientes elegíveis; <sup>5</sup>62% dos pacientes elegíveis; <sup>6</sup>38% dos pacientes elegíveis.

**Anexo O:** Compilação de vários estudos realizados sobre a eficácia da talidomida em várias doenças oncológicas sólidas.

<b>Tipo de cancro</b>	<b>Caracterização</b>	<b>Resultados</b>	<b>Observações</b>	<b>Referência</b>
Carcinoma das Células Renais/ <i>Renal Cell Carcinoma</i>	-	1 paciente com RCC metastático respondeu	1º estudo oncológico com a talidomida	Grabstald e Golbey, 1965
	66 pacientes (18 com RCC); talidomida 100mg/dia	17% responderam	17% com DE por 6 meses	Eisen <i>et al.</i> , 2000
	25 pacientes, com RCC estado avançado; talidomida até 300mg/dia	8% responderam <sup>1</sup> ; 9% com DE $\geq$ 12 meses; 23% com DE 6-12 meses; 23% com DE 3-6 meses	Tempo médio de sobrevivência de 9 meses; toxicidade associada a doses elevadas	Stebbing <i>et al.</i> , 2001
	20 pacientes com RCC metastático progressivo; talidomida 200mg/dia (escalada)	10% responderam <sup>2</sup> ; 45% com DE por 14 meses <sup>3</sup>	15 pacientes faleceram; toxicidade limitante; respostas objetivas raras	Daliani <i>et al.</i> , 2002
	21 pacientes com RCC metastático; talidomida + gencitabina + fluorouracilo	10% responderam;	Alta toxicidade; 1 fatalidade devido a ES; a junção de talidomida aos 2 compostos não melhorou a resposta: associação desaconselhada	Desay <i>et al.</i> , 2002
	40 pacientes com RCC metastático; talidomida 400mg/dia (escalada)	5% responderam; 23% com DE aos 6 meses	Sobrevivência média de 10 meses; alta toxicidade; altas doses talidomida não recomendadas	Escudier <i>et al.</i> , 2002
	29 pacientes com RCC metastático;	7% responderam <sup>4</sup> ; 7% com DE por 6	Baixa atividade; altas doses	Minor <i>et al.</i> , 2002

Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

	talidomida 400mg/dia (escalada)	meses <sup>5</sup>	intoleráveis; dose- resposta no RCC não clara	
	26 pacientes com RCC estado avançado; talidomida até 800mg/dia	64% com DE; 36% com DP	Duração média da DE de 6 meses; sobrevivência sem progressão até esse ponto de 32%; efeito mínimo da talidomida monoterapia em RCC	Motzer <i>et al.</i> , 2002
	13 pacientes com RCC metastático; associação de talidomida + Interferão- $\alpha$ 2a	Não houve resposta ao tratamento	Estudo interrompido devido a alta toxicidade; associação a utilizar com cuidado	Nathan <i>et al.</i> , 2002
	Revisão de 9 estudos fase II, com talidomida monoterapia ou associação	7% em média responderam à talidomida monoterapia, com 40-45% a beneficiarem do tratamento; resultados promissores na associação de talidomida com IL-2, e na associação com IFN e capecitabina	Talidomida ativa no RCC metastático; otimização de associações necessária	Amato, 2003
Glioma maligno/ <i>Malignant</i> <i>Glioma</i>	39 pacientes; talidomida 800mg/dia (escalada); pré- tratamento	5% responderam <sup>6</sup> ; 31% com DE <sup>7</sup>	SM Geral: 28 semanas; SM com DE: 30 semanas; SM com pré- tratamento: 74	Fine <i>et al.</i> , 2000

Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

			semanas; ausência correlação entre histologia tumor e resposta à terapia; eficácia mínima	
	38 pacientes com GBM grau IV; talidomida 100mg/dia (escalada)	5% responderam; 42% com DE; 53% com DP	SM Geral: 31 semanas; SM com DE: 74 semanas; os 2 pacientes que responderam sobreviveram 27 e 32 semanas; eficácia mínima	Marx <i>et al.</i> , 2001
	18 pacientes com glioma recorrente; talidomida 100mg/dia; pré- tratamento	6% responderam; 11% com DE por 2 meses	SM: 2,5 meses; eficácia mínima	Short <i>et al.</i> , 2001
	38 pacientes com glioma avançado; talidomida + carmustina (BCNU); pré- tratamento	13% responderam; 42% com DE	25% dos pacientes com GBM sobreviveram 6 meses sem progressão; resultado encorajador; futuras associações necessárias	Fine <i>et al.</i> , 2003
Cancro da Próstata/ <i>Prostate Cancer</i>	Fase II, 63 pacientes com mAIPC; grupo alta dose e grupo baixa dose	18% do grupo de baixa dose respondeu; 0% do grupo de alta dose; 27% do total pacientes com ↓PSA	SM: 15,8 meses; talidomida apresenta alguma atividade no mAIPC; mais estudos necessários	Figg <i>et al.</i> , 2001a
	Fase II, 59 pacientes com mAIPC; idem	53% com mais de 50%↓PSA no grupo associação; 35% com mais de 50%↓PSA no	Combinação de um antiangiogénico com um citotóxico	Figg <i>et al.</i> , 2001b

Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

	Fase II, 20 pacientes com AIPC; talidomida 100mg/dia	grupo doxetacel 15% com mais de 50%↓PSA; Correlação entre PSA, bFGF e VEGF	promissora Talidomida pode ser opção em casos refratários; toxicidade acentuada	Drake <i>et al.</i> , 2003
	Fase II; 75 pacientes com mAIPC; talidomida + doxetacel; grupo só com doxetacel e grupo com associação	53% com mais de 50%↓PSA no grupo associação; 37% com mais de 50%↓PSA no grupo doxetacel	SM aos 18 meses no grupo doxetacel de 42,9% e 68,2% no grupo associação; resultados encorajadores; regime bem tolerado após administração LMWH profilática	Dahut <i>et al.</i> , 2004
Sarcoma de Kaposi/ <i>Kaposi's Sarcoma</i>	1 paciente, 14 anos; VIH positiva com KS subcutâneo	Regressão lesões; Desaparecimento carga viral sérica; Redução da carga viral no tecido tumoral	Administração de G-C SF exacerbou o KS e reapareceu carga viral no sangue	Solèr <i>et al.</i> , 1996
	17 pacientes VIH-positivos; talidomida 100mg/dia; KS cutâneo; HAART em simultâneo	35% responderam; 24% com DE; 41% com DP; carga viral HHV-8 diminuiu em 4 dos 6 pacientes que responderam	Duração resposta variou entre 6 a >19 meses; 8 pacientes desistiram; carga viral sérica indetetável em três pacientes	Fife <i>et al.</i> , 1998
	1 paciente, 46 anos, com CML, transplantada; GVHD; lesões na perna esquerda; talidomida + alitretinoína tópicas	Resposta parcial durante 7 meses	-	de Medeiros <i>et al.</i> , 2000

Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

	20 pacientes; talidomida 500mg/dia; HAART em simultâneo	40% responderam <sup>8</sup> ; 10% com DE <sup>9</sup> ; 35% com DP <sup>10</sup>	Tempo médio até falha tratamento de 7,3 meses; resultados encorajadores; mais estudos necessários	Little <i>et al.</i> , 2000
Cancro colorretal/ <i>Colorectal Carcinoma</i>	-	-	Efeitos GI do irinotecano minimizados pela associação com talidomida	Govindarajan <i>et al.</i> , 2000
	Fase II, 20 pacientes com CCM; talidomida + Irinotecano	20% responderam <sup>11</sup> ; 38% com DE	ES toleráveis; a resposta ao tratamento com irinotecano monoterapia ronda os 12-21%	Govindarajan, 2002
	-	-	Aumento da SM comparado com outros estudos	Govindarajan <i>et al.</i> , 2003
Cancro do ovário/ <i>Ovarian Carcinoma</i>	66 pacientes (19 com cancro do ovário); talidomida 100mg/dia	Não houve resposta ao tratamento	Ineficaz; Melhorias no sono e manutenção apetite	Eisen <i>et al.</i> , 2000
	16 pacientes (3 com cancro do ovário)	Não houve resposta ao tratamento	Ineficaz	Gutheil e Finucane, 2000
Cancro da mama/ <i>Breast Cancer</i>	Fase II, 28 pacientes com cancro da mama metastático; talidomida 200-800mg/dia	Não houve resposta objetiva ao tratamento	Talidomida monoterapia possui pouca ou nenhuma atividade no cancro mama metastático pré-tratado	Baidas <i>et al.</i> , 2000
	66 pacientes (12 com cancro da mama);	Não houve resposta ao tratamento	Ineficaz; Melhorias no sono e manutenção	Eisen <i>et al.</i> , 2000

Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

	talidomida 100mg/dia		apetite	
	16 pacientes (1 com cancro do ovário)	Não houve resposta ao tratamento	Ineficaz	Gutheil e Finucane, 2000
Cancro das células escamosas da cabeça e pescoço/ <i>Squamous cell carcinoma of the head and neck</i>	Fase II, 21 pacientes; talidomida 200mg/dia (escalada); pré-tratados	Não houve resposta ao tratamento	Talidomida ineficaz monoterapia nesta doença; Associações poderão ser benéficas	Tseng <i>et al.</i> , 2001
Doença de Hodgkin (recaída após autotransplante)/ <i>Hodgkin's disease relapsing after auto transplantation</i>	Talidomida + vinblastine	Resposta benéfica	-	Game <i>et al.</i> , 2001
Leiomiossarcoma epitelióide/ <i>Epitheloid leiomyosarcoma</i>	-	Resposta benéfica	-	Kurstin, 2002
Cancro das células pequenas do pulmão/ <i>Small-cell lung cancer</i>	Talidomida + carboplatina +etoposido	Resposta benéfica	-	Lee <i>et al.</i> , 2002
Carcinoma hepatocelular inoperável/ <i>Unresectable hepatocelular carcinoma</i>	Talidomida + Celecoxib	Resposta benéfica	-	Chen <i>et al.</i> , 2002
	Talidomida monoterapia	Resposta benéfica	-	Lin <i>et al.</i> , 2002
Cuidados paliativos, Caquexia/ <i>Cancer supportive care</i>	72 pacientes; talidomida 400mg/dia	Melhorias no sono, náuseas e apetite e bem-estar;	Talidomida melhora os sintomas de caquexia em casos de cancro terminal	Bruera <i>et al.</i> , 1999
	-	-	Benefício da talidomida em cuidados	Deaner, 1998

-	Apetite mantido ou melhorado, redução suores e melhorias sono	paliativos Benefício da talidomida em cuidados paliativos	Eisen, 2000
---	---	--	-------------

**Legenda:** AIPC: Cancro da próstata independente de androgénios; bFGF: Fator de crescimento fibroblástico beta ( $\beta$ ); CCM: Cancro colorretal metastático; CML: Leucemia mielóide crónica; DE: Doença estável; DP: Doença progressiva; ES: Efeitos secundários; GBM: Glioblastoma multiforme; G-CSF: Fator estimulante da colónia de granulócitos; GI: Gastrointestinal; GVHD: *Graft-Versus-Host Disease*; HAART: Terapia antirretroviral altamente ativa; IL-2: Interleucina 2; IFN: Interferão; KS: Sarcoma de Kaposi; LMWH: Heparina baixo peso molecular; mAIPC: Cancro da próstata metastático independente de androgénios; PSA: Antígeno prostático específico; RCC- Carcinoma das células renais; SM: Sobrevivência Média; VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana; <sup>1</sup>9% dos pacientes elegíveis; <sup>2</sup>11% dos pacientes elegíveis; <sup>3</sup>47% dos pacientes elegíveis; <sup>4</sup>8% dos pacientes elegíveis; <sup>5</sup>8% dos pacientes elegíveis; <sup>6</sup>6% dos pacientes elegíveis; <sup>7</sup>33% dos pacientes elegíveis; <sup>8</sup>47% dos pacientes elegíveis; <sup>9</sup>12% dos pacientes elegíveis; <sup>10</sup>41% dos pacientes elegíveis; <sup>11</sup>29% dos pacientes elegíveis.

**Anexo P:** Estudos que incidiram na aplicação da talidomida em várias doenças.

Patologia	Caracterização	Resultados	Observações	Referência
	39 pacientes, 2 grupos: talidomida 300mg e placebo	Maior ganho peso no grupo talidomida	Talidomida eficaz na caquexia e aumento peso	Klausner <i>et al.</i> , 1996
Caquexia associada ao HIV/SIDA// <i>HIV/AIDS-Associated Wasting</i>	28 pacientes em 2 grupos: grupo talidomida 100mg e grupo placebo	Grupo 100mg: 57% ganhou peso e 21% estabilizou o peso; grupo placebo: 7% ganhou peso e 21% estabilizou o peso	Talidomida reverteu a condição de caquexia; nenhum efeito nas células CD4+ periféricas ou carga viral nos PBMC	Reyes-Téran <i>et al.</i> , 1996
	99 pacientes em 3 grupos: grupo talidomida 100mg, grupo talidomida 200mg e grupo placebo	Ganho peso significativo no grupo 100mg; ganho peso geral mais significativo nos grupos da talidomida	Ganho peso significativo em 8 semanas: eficaz, embora haja alguma intolerância; 100mg/dia como dose mais eficaz, embora falte determinar a dose ideal	Kaplan <i>et al.</i> , 2000
Tuberculose/ <i>Tuberculosis</i>	39 pacientes com VIH, com ou sem tuberculose	O ganho de peso foi maior nos pacientes com as 2 doenças	Talidomida pode ↓TNF-α e VIH-1 em pacientes com VIH e infeções concomitantes por Micobactérias	Klausner <i>et al.</i> , 1996
	15 pacientes com TB, em 2 grupos: grupo sem adições (anti-TB ou não) e grupo 200mg/dia	Grupo talidomida: ↑TNF-α e melhoria condição clínica; grupo sem adições: progressão doença e ↓TNF-α	Talidomida útil em tuberculose com fraco prognóstico	Gori <i>et al.</i> , 2000
Distrofia simpático reflexa/ <i>Reflex sympathetic</i>	1 paciente com MM e distrofia simpático reflexa;	Resolução completa	-	Rajkumar <i>et al.</i> , 2001b

<i>dystrophy</i>	talidomida monoterapia			
Artrite reumatóide juvenil sistémica/ <i>Systemic- onset juvenile rheumatoid arthritis</i>	2 pacientes dependentes de esteróides com doença refratária	Melhoria significativa	-	Lehman <i>et al.</i> , 2002

---

**Legenda:** PBMC: Células mononucleadas do sangue periférico estimuladas por mitogénio; MM: Mieloma Múltiplo; TB: Tuberculose; TNF- $\alpha$ : Fator necrose tumoral alfa ( $\alpha$ ); VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana;