



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, 9<sup>th</sup> 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. Thalidomida: mecanismo de ação, efeitos colaterais e uso terapêutico.Nabrás.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 freqüente que a Leucemia Mielóide 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 mielograma (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, hipercalemia 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 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 identificação 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, Cangi 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, 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011. 2.638 p.

7. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, 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, Intergroup Francophone du Myélome, European Myeloma Network. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis 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. (8<sup>th</sup> 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](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf).

16. Penna GO; Pinheiro AMC; Hajjar LA. Thalidomida: mecanismo de ação, efeitos colaterais e uso terapêutico.Nabrás.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, Jędrzejczak W, Lucy L, Olesnycky 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.

## RETIFICAÇÕES

Na Portaria SAS/MS nº 100, de 7 de fevereiro de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 28, de 8 de fevereiro de 2013, seção 1, página 70,

## ONDE SE LÊ:

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- M32.1 Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas

- M32.8 Outras formas de lúpus eritematoso disseminado (sistêmico)

## LEIA-SE:

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- L93.0 Lúpus discóide

- L93.1 Lúpus cutâneo subagudo

- M32.1 Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas

- M32.8 Outras formas de lúpus eritematoso disseminado (sistêmico)

Na Portaria nº 1.260/SAS/MS, de 9 de novembro de 2012, publicada no Diário Oficial da União nº 218, de 12 de novembro de 2012, Seção 1, página 87,

## ONDE SE LÊ:

Art. 2º [...]

FÍGADO: 24.09

AMAZONAS

I - Nº do SNT: 2 02 12 AM 01

II - denominação: Fundação Hospital Adriano Jorge;

## LEIA-SE

Art. 2º [...]

FÍGADO: 24.09

RETIRADA DE ÓRGÃOS E TECIDOS: 24.20

AMAZONAS