

Artigo / Article

Talidomida e mieloma múltiplo: verificação dos efeitos terapêuticos através de parâmetros clínico e laboratoriais

Thalidomide and multiple myeloma: therapy evaluation using clinical and laboratorial parameters

Rosane Bittencourt¹Andreia D. Almeida³Henrique N. S. Bittencourt¹Tor Onsten²Flavo Fernandes¹João R. Friederich¹Laura Fogliato¹Cláudia C. Astigarraga¹Alessandra Paz¹Lúcia M. R. Silla⁴

Nas duas últimas décadas, houve uma mudança radical na terapia e na evolução do mieloma múltiplo (MM), neoplasia hematológica ainda considerada fatal. As pesquisas e investimentos em medicamentos que interferem com a fisiopatogenia e com o microambiente medular estão permitindo o controle e a regressão do clone plasmocitário maligno, mudando as perspectivas da doença. A idéia nova de usar uma droga velha, a talidomida, tem-se mostrado efetiva no MM. Em 1997, apostando nos efeitos imunomoduladores e antiangiogênicos da talidomida, foram iniciados ensaios clínicos para MM refratários. A partir daí, outras ações sobre o plasmócito e microambiente medular foram eficazes contra a doença, não somente em refratários ou recaídos, mas também como terapia de indução e/ou de manutenção da remissão. No Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram acompanhados 35 portadores de mieloma múltiplo, em uso de doses baixas (100 mg) de talidomida, pelas indicações: 13 – manutenção pós-TMO, 11 – pós-indução, 5 – recaída, 4 – refratariedade e 2 – terapia de indução. O estudo vigorou entre março/01 a dez/03. Os parâmetros avaliados foram: nível Hb, pico da imunoglobulina sérica ou urinária e o número de plasmócitos na medula óssea. As medidas foram tomadas pré-talidomida e após 3, 6 e 12 meses. A taxa de imunoglobulina foi o padrão ouro para avaliação de resposta. Os resultados: a dose terapêutica tolerada em 48% dos pacientes foi 100 mg; 65% dos tratados para induzir remissão (11 pacientes) apresentaram melhora entre 25%-50% no nível da imunoglobulina sérica; 87,5% daqueles que usaram para manutenção de remissão (13 pós-TMO/ 11 pós-indução) mantiveram o mesmo plateau inicial. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(4):245-255.

Palavras-chave: Talidomida; mieloma múltiplo; antiangiogênese.

Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença maligna caracterizada pela infiltração medular com plasmócitos derivados de um clone anômalo, sustentado pela proemi-

nente angiogênese, que se ancora nos fatores estimulantes de crescimento do endotélio e dos fibroblastos, associados à ação das moléculas de adesão, das interleucinas 6 (IL-6), IL-3, IL-1 β e IL-10, dos fatores estimulantes do crescimento de granulócitos e monócitos e do fator de

¹Médico do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

²Professor do Departamento de Medicina Interna – UFRGS.

³Médico Residente do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

⁴Professora do Departamento de Medicina Interna – UFRGS e Chefe do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Correspondência para: Rosane Bittencourt

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Rio Branco

Hospital das Clínicas Porto Alegre – Serviço de Hematologia Clínica - Sala 2235

90035-003 – Porto Alegre-RS – E-mail: rosane@sms.prefpoa.com.br

necrose tumoral alfa (TNF- α).¹ Pela acentuada angiogênese, o MM tem sido o protótipo para o estudo de terapias capazes de interferir com a densidade da vasculatura do microambiente medular e, conseqüentemente, diminuir o estímulo para estas células malignas.²

O MM, neoplasia invariavelmente fatal, tem incidência de 4/100.000 pessoas/ano, ocupando cerca de 15% das doenças hematológicas malignas, sendo responsável por 2% das mortes decorrentes de câncer em um ano nos Estados Unidos.³ É uma doença sistêmica, com sintomatologia variável onde se destacam as dores ósseas, os sintomas secundários à anemia, os distúrbios metabólicos e renais, passíveis de gerar incapacidade física e emocional pelo nível acentuado de comprometimento do indivíduo. Quando suspeitado pelo quadro clínico e laboratorial, facilmente chega-se ao diagnóstico, lançando aí o desafio da escolha de um tratamento eficiente. Os tratamentos convencionais produzem remissões satisfatórias, porém temporárias, e a doença segue seu curso fatal se não forem introduzidas medidas para a supressão do clone maligno. Os melhores esquemas quimioterápicos promovem até 90% de remissões, porém permanecem sem modificar o tempo de sobrevivência.⁴ Antes das terapias de altas doses com resgate de células-tronco hematopoéticas (auto-transplante), aproximadamente 25% dos pacientes sobreviviam cinco anos, e menos de 10% atingiam dez anos de sobrevida.^{4,5} Hoje, felizmente, o autotransplante seguido das estratégias de manutenção e suporte estão mudando este cenário, permitindo longas sobrevidas com melhor bem-estar. Considerando que uma grande parte dos pacientes, quando do diagnóstico, estão numa fase da vida voltados para atividades produtivas, é mister a busca de novas medidas terapêuticas no sentido de melhorar induções de remissão e prolongar os períodos de respostas.⁶ As pesquisas têm-se centrado no reconhecimento de mecanismos imunorregulatórios envolvidos na patogênese do mieloma. O fato de que o tumor requer a neovascularização para crescer tem aberto novos caminhos para os agentes antiangiogênicos, incluindo-se aí a talidomida, que inibe os fatores estimulantes do endotélio e do fibroblasto, responsáveis pela neovascularização e, desta maneira, impedem o tumor de crescer e metastatizar.^{2,7,8}

Em 1997, apostando nos efeitos imunomoduladores e antiangiogênicos da talidomida, foram iniciados ensaios clínicos para tratamentos de MM refratários. A partir daí, outras ações sobre o plasmócito e microambiente medular foram efetivas para controlar a doença. Nos primeiros estudos foram incluídos: a) portadores de mieloma com fatores predisponentes de pobre prognóstico, como deleção do cromossomo 13, b) resistentes a esquemas prévios de poliquimioterapias, e c) recaídos após autotransplante. Os resultados foram favoráveis nos três grupos, com redução de índices da atividade da doença em até 75%, e respostas completas em 90% dos casos. Este sucesso tera-

pêutico fez com que a atividade da talidomida fosse melhor estudada, sendo comprovada sua ação antitumoral através de vários mecanismos, destacando-se o efeito antiangiogênico, a ação anti-IL-6, estímulo da apoptose, a supressão de fator de necrose tumoral alfa e a expansão de efeitos imunomodulatórios com a produção do interferon gama e IL-2.^{2,7}

Em 1999, é reconhecido o papel da talidomida na Hematologia, representando um novo e importante agente no controle do mieloma em pacientes sem condições de terapias intensivas e/ou nos recaídos após o tratamento poliquimioterápico convencional.

Nos anos 2000, está justificado e consolidado o uso da talidomida na rotina de tratamento do MM.⁹ No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) liberou, através da Resolução nº34, de 20 de abril de 2000, a utilização de talidomida no tratamento de MM refratários à quimioterapia. Posteriormente, a Portaria Conjunta nº 25, da Secretaria de Políticas de Saúde, publicada em janeiro/02, regulamentou seu uso.

Em 33 meses, acompanhamos um grupo de pacientes com respostas clínicas interessantes de serem divulgadas, não só corroborando as notificações contemporâneas da literatura,^{9,10,11} mas também como fonte multiplicadora de opções terapêuticas para o MM quando falha às terapias iniciais ou mesmo como manutenção de um plateau preestabelecido.

Casuística e Métodos

No presente estudo, a equipe da Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre acompanhou prospectivamente 35 pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo que receberam talidomida. Esta medicação é distribuída gratuitamente pela Secretaria de Saúde do Estado-RS. O estudo iniciou em março/01, estendendo-se até dezembro de 2003. Neste período, os pacientes realizaram exames laboratoriais e consultas clínicas mensalmente. Todos realizaram os exames laboratoriais de rotina, descritos na tabela 1, na véspera da consulta e receberam simultaneamente o tratamento de suporte padronizado no Serviço de Hematologia descrito na tabela 2. As principais indicações para a introdução de talidomida estão detalhadas na tabela 3. Na tabela 4, encontra-se o esquema de tratamento desenhado pelo Serviço de Hematologia, baseado nas indicações da literatura.^{9,10,11} O plano previa a dose inicial de 200 mg de talidomida durante trinta dias, seguido de nova avaliação clínica e laboratorial. O objetivo seria aumentar a dose progressivamente até atingir 400 mg. Os exames para avaliação da efetividade do uso da talidomida, tabela 5, foram realizados em todos os pacientes em três momentos: pré-talidomida, três e seis meses após a terapia. No final do estudo, 14 pacientes estavam usando talidomida há mais de um ano e fizeram uma quarta

avaliação. Nos pacientes que receberam talidomida como manutenção de remissão foi considerado efeito terapêutico o plateau, ou seja a estabilização dos marcadores de resposta: a hemoglobina, número de plasmócitos na medula óssea, pico monoclonal e quantidade de imunoglobulina envolvida. Naqueles em que a talidomida foi usada devido a recaídas, refratariedade ou indução de remissão, o efeito terapêutico foi definido como redução nos níveis de

Tabela 1
Exames laboratoriais rotina mensal

Hemograma
Plaquetas
Creatinina
TGO/TGP/Bilirrubinas
Cálcio

Tabela 2
Tratamento de suporte no mielomamúltiplo

Inibidor de osteólise = pamidronato - 90 mg/mensal - ev - 2h
Cálcio + vitamina D - vo diariamente
Folin - 5 mg se hb<10 g e macrocitose
Bactrim 3 x semana e acilovir diariamente durante qt

Tabela 3
Indicações para talidomida

Indicação	Legendas	Nº de Pacientes
Terapia pós-indução da remissão	A	11
Manutenção pós-auto TMO	B	13
Recaída após 2 esquemas quimioconvencional	C	05
Refratariedade	D	04
Indução (1ª linha)	E	02
Total		35

Tabela 4
Desenho inicial do estudo - talidomida - HCPA

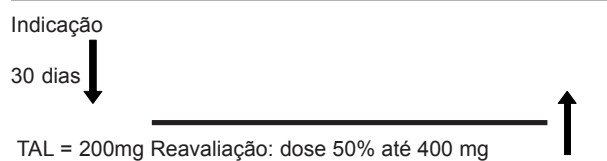


Tabela 5
Exames para avaliação talidomida

Exames	Tempo dos exames (meses)			
	Início Tal	3M	6 M	12 M
Hemoglobina	X	X	X	X
Proteinograma sérico ou urinário	X	X	X	X
Imunoeletoforeses sérica ou urinária	X	X	X	X
Mielograma (Nº plasmócitos)	X	X	X	X

imunoglobulina sérica ou urinária conforme os critérios de Bladè.⁶

Trinta e um pacientes (88,5%) iniciaram o esquema terapêutico com a dose de 200 mg/noite, conforme o preconizado; quatro (11,5%) iniciaram com 100 mg: dois devido à idade maior de 70 anos e comorbidades e dois por hipertensão e diabetes respectivamente. Em cada consulta mensal, a dose foi reavaliada considerando os efeitos colaterais e terapêuticos. Em seis meses, 14 pacientes (48%) que iniciaram com 200 mg estavam usando metade da dose (100 mg). Somente em três pacientes a dose foi progressivamente aumentada, e apenas um destes tolerou 300 mg como dose efetiva. Em quatro pacientes, a dose terapêutica aceitável foi 50 mg. As doses foram individualizadas para cada paciente, respeitando a tolerância de cada um. Os comportamentos clínico e laboratorial dos pacientes estudados serão apresentados na seção de resultados descritas a seguir.

Resultados

Este estudo informa o seguimento de um grupo de pacientes, portadores de mieloma múltiplo, em uso de talidomida durante o período de março/2001 até dezembro/03, quando as respostas clínicas foram avaliadas. As características dos pacientes e as imunoglobulinas envolvidas nos diagnósticos de mieloma estão descritas nas tabelas 6 e 7 respectivamente.

Em 2001, 5/35 pacientes entraram no estudo e permaneceram até dez/03. Em 2002, 9/35 iniciaram a talidomida e 3/9 tiveram a medicação suspensa definitivamente após 6, 10 e 16 meses respectivamente, devido aos efeitos colaterais. O primeiro paciente apresentou arritmia cardíaca com fibrilação atrial e trombose venosa profunda (TVP) em membro inferior esquerdo; o segundo, vertigens incontroláveis, e o terceiro, hepatopatia pelo vírus C. A maioria – 21/35 pacientes – iniciou a talidomida no decorrer do ano 2003, estando há menos de um ano de

Tabela 6
Características dos pacientes

Características	Nº de pacientes
Sexo M/F	14m/21f = 1m/1,5f
Idade (mediana)	59 anos
Etnia B/N	26 brancos/9 negros

Tabela 7
Imunoglobulinas envolvidas

Imunoglobulinas	Nº de pacientes
Igg	23
Iga	06
Cadeias leves	05
Não secretor	01
Total	35

Tabela 8
Panorama geral sobre dose, o tempo de uso em ordem cronológica e os paraefeitos da talidomida em cada paciente

Paciente	Sexo	Idade	Indicação	Data início	Tempo	Dose inicial	Dose atual	Paraefeitos
1	M	51	B	03/2001	33 m	200	100	7
2	F	69	A	05/2001	31 m	200	100	1
3	F	84	A	05/2001	31 m	200	50	1, 2, 8
4	F	78	A	05/2001	31 m	200	100	1, 7
5	F	49	C	11/2001	25 m	200	100	1, 2, 4
6	F	67	A	03/2002	21 m	100	200	Nenhum
7	F	75	A	03/2002	21 m	200	150	2,9
8	M	50	B	05/2002	16 m	200	-----	SUSP DEF 1
9	M	56	A	07/2002	17 m	200	100	1, 2, 4
10	F	74	C	08/2002	10 m	200	-----	SUSP DEF 2
11	M	66	A	09/2002	15 m	200	200	Nenhum
12	F	68	A	10/2002	14 m	200	200	Nenhum
13	F	54	B	11/2002	13 m	200	100	7
14	M	72	D	12/2002	6 m	100	-----	SUSP DEF 3
15	M	47	B	01/2003	11 m	200	200	Nenhum
16	F	72	A	02/2003	10 m	200	50	7,9
17	F	57	B	03/2003	9 m	200	100	1
18	F	62	C	03/2003	9 m	200	300	Nenhum
19	F	68	A	03/2003	9 m	200	100	1,2,5,9
20	M	79	E	03/2003	9 m	200	100	1,4
21	M	55	B	04/2003	8 m	200	50	2,5
22	M	54	B	04/2003	8 m	200	100	1,2,9
23	M	65	A	05/2003	7 m	200	150	1,2,9
24	M	59	D	05/2003	7 m	200	100	1,2,5,9
25	F	72	A	06/2003	6 m	200	100	2,3,9
26	F	66	C	06/2003	6 m	200	100	1,2,9
27	F	54	B	06/2003	6 m	200	200	Nenhum
28	M	69	A	06/2003	6 m	200	100	1,9
29	M	46	B	07/2003	5 m	200	100	1,5,6
30	F	53	B	08/2003	4 m	200	200	Nenhum
31	M	40	B	09/2003	3 m	200	200	Nenhum
32	F	65	A	09/2003	3 m	200	150	1,5
33	F	54	B	09/2003	3 m	200	100	9
34	F	74	D	10/2003	2 m	100	50	1,2
35	F	72	E	11/2003	1 m	100	100	Nenhum

Indicação uso da talidomida: A = terapia pós-químio de indução; B = manutenção plateau pós-TMO autólogo; C = recaída após esquemas químico; D = refratariedade; E = indução 1 linha.

Paraefeitos: Parestesias extremidades = 1; tonturas = 2; vertigens = 3; constipação = 4; Secura da boca = 5; rash = 6; zumbidos = 7; edema MMII = 8; sonolência = 9.

Motivos da suspensão definitiva de talidomida: Susp def 1 = hepatopatia vírus C; Susp def 2 = vertigens; Susp def 3 = fibrilação atrial e TVP

tratamento no momento da descrição destes dados.

Na tabela 8 estão expostos a indicação, a data de início do tratamento em ordem cronológica, o tempo de uso, as doses inicial e atual, e os efeitos apresentados por cada paciente com a talidomida. Observando esta tabela verifica-se que: 1) a principal indicação foi a manutenção de remissão pós-transplante autólogo, ou pós-indução com quimioterapia (24/35 pacientes), recaídas, refratariedade e terapia de 1ª linha foi motivo nos demais 11 pacientes; 2) a maioria, 23/35 pacientes, necessitou redução na dose inicial no decorrer do estudo; 3) a dose de 100 mg foi tolerada por 17/35; 4) 9/35 (25,5%) não apresentaram efeitos colaterais. O comportamento das doses está ilustrado na tabela 9, onde se verifica que o esquema de doses previsto inicialmente não foi efetivado, porque 23/35 (65%) dos pacientes não toleraram os 200 mg, devido aos paraefeitos mencionados, necessitando redução de 25% a 75% das doses prescritas no início do estudo. O gráfico 1 mostra a frequência das doses usadas durante o período estudado. A dose de 100 mg foi considerada padrão, atingindo efeitos terapêuticos com paraefeitos controlados em 17/35 pacientes. Os principais paraefeitos apresentados neste grupo e as medidas adotadas para amenizá-los estão descritos na tabela 10. Nos 11 pacientes que usaram a talidomida para induzir remissão de doença, a resposta clínica foi aferida através da taxa de imunoglobulina, e 7/11 (65%) apresentaram reduções entre 25% a 50%. Os parâmetros de resposta podem ser visualizados na tabela 11, onde estão os dados pré e pós-talidomida.

Discussão

O fato de a angiogênese estar nitidamente aumentada em hematopatias como o MM^{12,13} faz as drogas antiangiogênicas, como a talidomida, representar uma nova possibilidade de abordagem menos tóxica para o seu

tratamento. Pesquisadores como Singhal, Rajukmar, Barlogie, entre outros,^{7,9,10,11,14} demonstraram a atividade da talidomida em portadores de MM, como terapia de indução em primeira linha ou como terapia de salvamento. Enquanto nos trabalhos revisados^{7,8,15,16} as principais indicações da talidomida no MM foram os casos de recaída

Tabela 9
Comportamento das doses toleradas

17/35 = (48,5%) dos pacientes redução dose 50%
07/35 = (20%) mantiveram mesma dose inicial
03/35 = (8,5%) pacientes redução dose 75%
03/35 = (8,5%) pacientes redução dose 25%
02/35 = (6%) pacientes aumento dose= 1 em 50% e 1 em 100%
03/35 = (8,5%) suspensão definitivamente

Gráfico 1
Representação das frequências das doses da talidomida

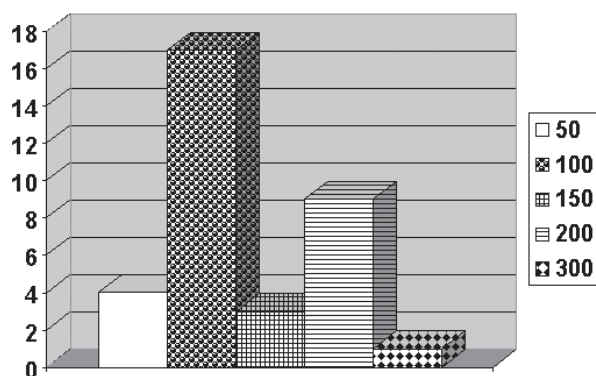


Tabela 10
Efeitos colaterais e as medidas

Efeito Colateral	Pacientes	Manejo
Nenhum	9	
TVP/ACFA	1	Suspensão definitiva da Tal
Parestesias Extremidades	16	Redução de 50% da dose e introdução do complexo vitamínico B
Tontura	13	Suspensão temporária da Tal e reintrodução com 50% da dose
Sonolência	10	Suspensão temporária da Tal e reintrodução com 50% da dose
Boca seca	5	Redução de 50% da dose e umidificadores orais
Constipação	4	Emolientes fecais e dieta com fibras
Edema MMII	3	Redução de 50% da dose
Zumbidos	3	Redução de 50% da dose
Vertigens	1	Suspensão definitiva da Tal
Rash	1	Creme de aveia e anti-histamínicos
Alteração da função hepática e vírus C positivo	1	Suspensão definitiva da Tal

e refratariedade, neste estudo local, a principal indicação tem sido a terapia pós-tmo autólogo ou pós-quimioterapia de indução, semelhantes às indicações citadas por Rajkumar⁹ e Barlogie¹⁷ em algumas publicações.

Após acompanhar este grupo durante 33 meses, as principais observações foram: 1) pelas indicações de indução de remissão para recaída, refratariedade ou primeira linha, 65% dos pacientes apresentaram redução dos marcadores de atividade de doença em até seis meses de uso; 2) naqueles cuja indicação foi manter o plateau, 87,5% atingiram o objetivo; 3) verificou-se que a dose de 100 mg é perfeitamente efetiva com um tempo médio de 12 semanas para apresentar resposta satisfatória, repetindo os resultados das experiências publicadas por Larkin¹⁸ e Palumbo,¹⁹ onde afirmam que as doses de 100 mg ou mesmo 50 mg de talidomida são bem toleradas e efetivas contra as células do MM.

Entre os parafeitos apresentados destacam-se: parestesias em extremidades 16/35 (46%); tonturas 13/35 (37%); sonolência 10/35 (28%); boca seca 5/35 (14%) e constipação 4/35 (11%). Em 9/35 (26%) não foram descritos efeitos colaterais. Três pacientes apresentaram intercorrências graves: trombose venosa profunda e fibrilação atrial, hepatotoxicidade associada ao vírus C da hepatite e tonturas intoleráveis, que impediram a continuidade do tratamento. Todos os parafeitos manifestados por este grupo estão de acordo com os efeitos colaterais descritos na literatura.^{20,21,22}

Na série acompanhada, os benefícios da talidomida foram clínica e laboratorialmente satisfatórios, servindo de paradigma para a utilização desta na rotina do atendimento dos portadores de mieloma múltiplo, confirmando que é possível obter resposta clínica e hematológica sem mielossupressão e com parafeitos controláveis.

Atualmente, no Serviço de Hematologia e Transplante Autólogo de Medula Óssea do HC Porto Alegre, a talidomida tem sido instituída como terapia de manutenção pós-autólogo, ou como alternativa terapêutica em recidivas ou refratariedade à quimioterapia, ou ainda como esquema de indução nos pacientes acima de 80 anos. A dose ideal de talidomida no mieloma ainda não está definitivamente estabelecida; enquanto os trabalhos mais clássicos^{14,17,20,23} referem doses de 200 mg até 800 mg, várias publicações preconizam doses inferiores aos 200 mg.^{18,19,24} Os resultados apresentados nesta amostra apontam 100 mg como dose efetiva, deixando ainda uma perspectiva de aumentar progressivamente conforme a tolerância, efeitos colaterais e as respostas clínicas e laboratoriais.

Talidomida: aspectos da literatura

Aspecto histórico

A talidomida é um derivado do ácido glutâmico, cuja fórmula ativa consiste em ([N-pphthalimido] – gluta-

Tabela 11
 Comparação de parâmetros de doença pré e pós-talidomida

Paciente	Ind*	Dose 1	Dose 2	Exames Pré				Exames 6 meses Pós			
				Hb	Pico M**	Ig	Plas MO	Hb	Pico M	Ig	Plas MO
1	B	200	100	12	γ 1,9	G 2000	6	12,5	γ 1,3	G 1600	2
2	A	200	100	10,8	β 2,5	A 1720	12	11,5	β 2,0	A 990	2
3	A	200	50	12	γ 2,66	G 3030	10	12,9	γ 1,7	G 1950	5
4	A	200	100	11,4	γ 2,9	G 3690	13	12,5	γ 2,1	G 2080	5
5	C	200	100	8,5	Soro	Urin	7	10,5	Soro	Urin	3
					$\kappa=2740$	k=61			$\kappa=2850$	k=59	
					$\lambda=1590$	g=43			$\gamma=1400$	g=40	
6	B	100	200	12,1	β 1,53	A 410	5	13,8	β 1,13	A 187	1
7	A	200	150	10,9	γ 1,3	G 2700	10	9	γ 1,03	G 1030	2
8	B	200	-----	8,3	γ 1,34	G 2100	9,2	11	γ 1,1	G 1390	7
9	A	200	100	11	γ 1,9	G 3050	12	12,9	γ 1,3	G 2700	7
10	C	200	-----	9,0	γ 4,89	G 6030	21	9,7	γ 3,06	G 3500	10
11	A	200	200	12	γ 1,9	G 1560	8	12,6	γ 1,01	G 1300	5
12	A	200	200	9,3	Soro	Urin	6	11	Soro	Urin	2
					$\kappa=2100$	k=63			$\kappa=1740$	k=51	
13	A	200	100	10,5	β 1,5	A 1070	8	10,5	β 1,3	A 820	6
14	D	100	-----	10,5	γ 4,5	G 4380	18	11	γ 4,8	G 4700	11
15	B	200	200	11	γ 2,0	G 2500	3,5	11,5	γ 1,4	G 950	2
16	A	200	50	10,2	γ 1,6	G 1700	10	10,9	γ 1,0	G 754	5
17	B	200	100	10,2	γ 1,7	G 1600	2	11,2	γ 1,2	G 1500	4
18	C	200	300	9,1	β 3,16	A 3021	40	11,5	β 1,60	A 1940	9
19	A	200	100	7,7	γ 2,59	G 2250	10	11	γ 1,8	G 1570	5
20	D	200	100	10,5	γ 5,66	G 4600	15	9,7	γ 4,7	G 4110	20
21	B	200	50	12,9		Urin	5%	13,5		Urin	2%
						k=6,9				k=6,0	
						g=3,1				g=3,5	
22	B	200	100	12	γ 1,9	G 1190	3	12,8	γ 1,29	G 1020	5
23	A	200	150	11	β 2,1	A 1100	6	12,5	β 1,60	A 940	5
24	B	200	100	13	Não Sec		2	14			4
25	C	200	100	8,5	β 2,9	A 2670	10	10,5	β 2,0	A 1900	7,5
26	C	200	100	7,7	β 2,1	A 1100	6	12,5	β 2,60	A 1040	5
27	B	200	200	10,2	γ 1,29	G 1080	3	12,3	γ 1,19	G 1200	5
28	D	200	100	9,2	γ 3,9	G 6000	43	10,8	γ 1,16	G 1180	7
29	B	200	100	10,9	γ 1,08	G 1210	4	12,2	γ 1,09	G 1300	5
30	B	200	200	10,6	γ 1,9	G 2050	11	11,9	γ 1,5	G 1800	5
31	B	200	200	11	γ 0,82	G 1500	1	13	γ 0,96	G 1450	2
32	E	200	150	9	γ 4,12	G 4240	35	10,9	γ 2,1	G 1950	10
33	B	200	100	12	γ 1,01	G 1390	2	13,8	γ 0,89	G 1590	5
34	D	100	50	6,8	γ 3,75	G 4800	29	7,9	γ 3,46	G 3080	15
35	E	100	100	7,3		Urin	31	7,0		Urin	22
						$\kappa=7,9$				k=8,9	
						$\lambda=3,1$				g=4,5	

* Ind= Indicação do uso: A = pós-químico de indução; B= manutenção plateau pós-tmo autólogo; C = recaída após esquemas químico; D= refratariedade; E = indução 1ª linha; ** pico m = parâmetro para avaliação de resposta conforme critério de Bladé

ramide), contendo um átomo de carbono. Foi sintetizada pela vez em 1953, na Alemanha Ocidental. Inicialmente testada em animais sem demonstrar prejuízos, mostrou propriedades sedativa, hipnótica e antiemética. Entre 1957 e 1960, foi muito usada para os enjôos matinais das grávidas.^{21,25} O preço acessível e a falta de fiscalização ocasionaram seu uso abusivo, em dose além da testada pelos cientistas, permitindo que os efeitos danosos fossem reconhecidos, destacando-se a neuropatia e a teratogenicidade estampada em mais de 10.000 bebês que nasceram com defeitos congênitos entre os anos de 1958-61, ano em que a Food and Drug Administration (FDA), nos

Estados Unidos, banuiu a talidomida do mercado.²⁶ Poucos anos depois, em 1965, uma nova indicação foi descoberta casualmente pelo dermatologista israelense, Dr. Sheskin, que usou a talidomida para sedar os pacientes com lesões dolorosas causadas pelo eritema nodoso hansênico e, surpreendentemente, as lesões inflamatórias regrediram rapidamente, mantendo a inflamação sob controle.^{27,28,29} Desde então, a ação antiinflamatória e imunomoduladora da talidomida começou a ser explorada. Ressurgiu neste período como tratamento das dermatoses inflamatórias crônicas, incluindo as artrites e lupus.^{26,30} Nos anos 80, passou a ser um recurso na principal com-

plicação pós-transplante alogênico de medula óssea, a Doença do Enxerto contra Hospedeiro (DECH), um processo imunomediado, envolvendo o linfócito T, com manifestações mucocutâneas, que podem ser controladas pelo seu efeito supressor sobre o fator de necrose tumoral alfa.^{31,32}

Desde a sua reintrodução muitas evidências foram divulgadas:

1984 – Barnhill RL et al³³ referiram a capacidade da talidomida em inibir a fagocitose de leucócitos em culturas, podendo justificar seu efeito antiinflamatório.

1991 – Sampaio EP et al³⁴ demonstraram a ação inibitória sobre o fator de necrose tumoral alfa (alfa TNF) em monócitos humanos “in vitro”, abrindo caminho para seu uso em situações que cursam com caquexia, como as doenças conspuivas.

1993 – Makonnkawkeyoon S et al³⁵ publicaram os resultados de suas investigações, afirmando que a talidomida pode impedir a replicação do vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 (HIV 1) nos monócitos de pessoas infectadas. Outros autores (RJ Powell -BMJ, 1996) acreditam que a talidomida não inibe a replicação viral do HIV, mas age nos aidéticos revertendo a caquexia provocada pelo vírus.

1994 – D’ Amato RJ et al³⁶ fizeram observações sobre a angiogênese, onde a talidomida exerceu efeito anti-vasculogênese em córnea de coelho. A partir desta pesquisa, foi sugerido o uso da talidomida nas doenças como retinopatia diabética e tumores sólidos.

1995 – Mchuhg S et al³⁷ comunicaram o efeito singular em converter a resposta linfocitária antigênica dos T helper 1 para T helper 2, in vitro. Se este efeito for comprovado em humanos, a talidomida pode ter uma nova atuação em doenças que provocam o desequilíbrio entre as populações de CD4/CD8.

1996 – Neubert R et al³⁸ apresentaram resultados em macacos, comprovando a propriedade imunomoduladora da talidomida, mostrando que ela regula moléculas de adesão celular e induz mudanças no padrão das integrinas.

1999 – Singhal S et al⁷ reportaram os primeiros resultados dos estudos com a talidomida, iniciados em 1997, em pacientes com Mieloma Múltiplo. Os resultados animadores sustentam as hipóteses de um efeito antiangiogênico e imunomodulador.

A partir de 1999, inúmeras publicações internacionais têm divulgado o benefício da talidomida no MM, passando esta a fazer parte dos recursos terapêuticos em questão.

Farmacologia

A talidomida farmacologicamente ainda representa um enigma. É um agente imunomodulatório com um espectro de ação que até hoje ainda não está completamente dissecado pela falha de um conhecimento básico de seu

mecanismo de ação, de seus metabólitos e de suas concentrações plasmáticas.³⁹ Embora seu metabolismo não seja hepático, uma quantidade desta droga é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450.²¹ Sua principal via de degradação é uma clivagem hidrolítica no plasma e outros fluidos corporais, degradando-se em vários metabólitos com excreção de uma pequena quantidade pela urina. O clearance renal é de 1,15 ml/min e menos de 0,7% da dose é eliminada intacta na urina.^{21,39} A biodisponibilidade da via oral é alta e os alimentos não afetam a absorção ou os picos plasmáticos de concentração.^{21,40} A absorção pelo trato gastrointestinal é lenta, levando cerca de duas horas para atingir concentração plasmática máxima e mantendo uma meia vida de cinco a sete horas. Recentemente, sua utilidade clínica tem sido ampliada com base no seu efeito imunomodulatório. A chave para sua atividade biológica está na sua capacidade de:^{20,41,42}

1) modular a produção monocitária do fator de necrose tumoral α (TNF), das IL-6, IL-1 β e IL-10, citocinas indispensáveis para o crescimento da células do microambiente e do tumor;

2) modular a expressão das moléculas de adesão: ICAM-1(CD54), VCAM-1(CD106), E-seletinas e L-seletinas, integrinas de interface entre o tumor e o microambiente;

3) promover a apoptose;

4) propriedade antiangiogênica, inibindo os fatores de crescimento do endotélio vascular e o fator de crescimento de fibroblastos;

5) indução da produção de citocinas moduladoras do tumor, como o interferon γ e a IL-2 ;

6) potencializa a ação dos linfócitos T, basicamente de CD8.

Aplicações clínicas

A partir do seu ressurgimento, a talidomida contemplou diversas entidades clínicas. Nos meados da década de 60, as dermatopatias encabeçaram a lista, com índices de resposta próximos a 90% de remissão.²⁸ Nos anos seguintes sua aplicação foi abrangendo novas doenças, iniciando com as reumatopatias de cunho imune, seguidas pelas Doença do Enxerto contra o Hospedeiro, Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), e, no final dos anos 90, com as neoplasias hematológicas e posteriormente os tumores sólidos.^{20,43,44,45} As tabelas 12 e 13 informam as respostas obtidas com a talidomida nas doenças inicialmente preconizadas e nas doenças hematológicas respectivamente.²⁰

Efeitos colaterais

O efeito devastador da talidomida é a deformidade em fetos, incluindo defeitos cardíacos, renais, genitais e a focomelia, todos secundários ao fechamento precoce da vascularização nestes órgãos, efeito hoje conhecido como

Tabela 12
Aplicação da talidomida em doenças inflamatórias

Doença	Nº de casos	Remissões	%
Aftose oral	113	81	71%
Doença de Beçhet	66	54	81%
Lupus discóide	112	101	91%
Eritema polimorfo	5	5	100%
Prurigo actínico	9	8	88%
Pioderma gangrenoso	4	4	100%
Úlceras aftosas no HIV+	62	51	82%
Doença do Enxerto Versus Hosp	6	3	50%

Fonte: Calderon P, Anziolotti M, Phelps R. "Thalidomide in Dermatology: New Indications for Old Drug". *Intern Journ Dermat* 1997;36:881-887

Tabela 13
Aplicação da talidomida nas hematopatias

Doença	Nº pacientes	Média remissões (%)
Mieloma Múltiplo	664	35%
Macroglobulinemia Wald	20	20%
Amiloidose primária	12	41%
Mielodisplasia	83	31%
Mielofibrose	15	43%
Linfoma não-Hodgkin	12	08%

Fonte: Kumar S, Witzig TE, Rajkumar V. *Thalidomide as an anticancer agent. JCM* 2002; 1582-1594

antiangiogênico, considerado útil para bloquear a sustentação das células tumorais que dependem da neovascularização.^{46,47} A única contra-indicação absoluta desta droga é a gestação. A talidomida não apresenta toxicidade aguda,²¹ no entanto, os paraefeitos estão relacionados ao acúmulo de doses. Após duas a três semanas, alguns desconfortos podem ser atribuídos ao seu uso. A neuropatia periférica é provavelmente o paraefeito mais limitante, e geralmente manifesta-se após doses cumulativas que podem variar de 6 g (60 cp) até 50 g (500 cp) em alguns pacientes.⁴⁸ A talidomida induz a neuropatia sensorial mais proeminente que motora através da redução das fibras mielinizadas. Sonolência, relaxamento da musculatura e supressão dos reflexos ocorrem com relativa frequência. Hipersensibilidade cutânea pode ser percebida precocemente, a partir de dois dias de introdução e deve ser controlada com anti-histamínicos. A constipação ocorre em 1/3 dos pacientes e usualmente resolve com reeducação de dieta e/ou emolientes. Os efeitos hematológicos como leucopenia e plaquetopenia podem estar mais associados ao vírus do HIV e reverter rapidamente com a interrupção temporária da droga. Eventos tromboembólicos são descritos em 3% a 28%, principalmente quando a talidomida é usada em associação com dexametasona ou poliquimioterapia. Na fase aguda das tromboembolias é prudente sus-

pendar a droga, entretanto, após a anticoagulação adequada é possível recomeçar a talidomida. São muitos os efeitos colaterais descritos como decorrentes da talidomida e estão expostos no quadro 1 de acordo com a frequência dos órgãos e sistemas acometidos.⁴⁸ Todos estes são dose dependentes, podendo reverter completamente após redução da dosagem ou retirada da droga.⁷

Quadro 1

Efeitos colaterais classificados pela frequência e sistemas	
Classificação por Sistemas	Frequência
1. Reações Centrais	
Sonolência	37%
Vertigem	20%
Parestesias	15%
Agitação	9,5%
Neuropatia periférica	8,5%
Cefaléia	4%
Redução da libido	4%
Tremores	<1%
Alteração do humor	<1%
Enxaqueca	<1%
Euforia	<1%
Depressão	<1%
2. Reações Hematológicas	
Leucopenia	25%
Anemia	12,5%
Plaquetopenia	11%
Linfoadenopatias	10%
Pancitopenia	5%
3. Reações Dermatológicas	
Rash cutâneo	12,5%
Ressecamento pele	10%
Acne	7%
Dermatite fúngica	6,5%
Alterações da unha	4%
Alopécia	3%
Eczantema	< 1%
Urticária	<1%
Prurido	<1%
4. Reações Gastrointestinais	
Naúseas	12,5%
Secura da boca	10%
Monilíase oral	8%
Flatulência	8%
Constipação	8%
Aumento TGO	7,5%
Aumento de bilirrubinas	<1%
Distúrbio do paladar	<1%
Aumento da parótida	<1%
Distensão do abdome	< 1%
Colite	<1%
5. Reações Respiratórias	
Faringites	6%
Sinusopatias	5%
Tosse	<1%
Alteração da voz	<1%
Bronquite	<1%
6. Reações Endocrinológicas e Metabólicas	
Hiperlipemia	7%
Edema periférico	5,5%
Hiperuricemia	<1%

Hipomagnesemia	<1%
Hipercalemia	<1%
Hipocalcemia	<1%
Hipocolesterolemia	<1%
Ginecomastia	<1%
Hipo ou hiperglicemia	<1%
Hipotireoidismo	<1%
Distúrbios menstruais	<1%
7. Reações Cardiovasculares	
Tromboses	3 a 28%
Arritmias	<1%
Hipertensão	<1%
Hipotensão postura	<1%
Distúrbios vasculares periféricos	<1%
Palpitações	<1%
Fenômeno de Raynaud	<1%
8. Reações Oftalmológicas	
Diplopia	<1%
Dor ocular	<1%
Redução da lágrima	<1%
Conjuntivite	<1%
Retinite	<1%

Quadro 2

Medidas mitigadoras para os efeitos da talidomida

Efeito colateral	Medidas recomendadas
Sonolência	Tomar a talidomida na hora de dormir; Evitar uso de bebidas alcoólicas; Evitar outras medicações que possam contribuir para sonolência; Evitar tarefas que necessitem atenção e reflexos, tipo dirigir
Neuropatia periférica	Caminhadas e outros exercícios leves Evitar meias elásticas; Exames neurológicos periódicos a cada 3 meses; Redução da dose de talidomida; Interrupções temporárias da talidomida; Medicações tipo complexos vitaminas B
Tonturas	Esperar alguns minutos deitado após a ingesta da talidomida Aumentar ingesta diária de água (8-10 copos/dia);
Constipação	Dieta rica em fibras; Exercícios físicos e caminhadas; Usar emolientes fecais ou laxantes
Rash cutâneo	Uso de anti-histamínicos; Cremes e loções tópicas à base de manteiga de cacau, aveia ou calêndula Sabonetes de aveia
Tromboses	Interromper temporariamente a talidomida; Anticoagulação; Reintrodução lenta após anticoagulação adequada Hidratação via oral freqüente; Gel umidificante (tipo produtos da Biotene)
Secura da boca	Saliva artificial Mascar chicletes próprios para estimular a produção de saliva

Medidas mitigadoras

Alguns dos paraefeitos da talidomida podem ser atenuados através de simples medidas. A neuropatia, um dos efeitos mais incapacitantes, pode ser monitorizada com avaliações neurológicas e eletrofisiológicas periódicas. Se o potencial de ação de neurosensibilidade perde mais de 30% de sua amplitude, recomenda-se interromper a talidomida e reintroduzi-la quando a amplitude da neurosensibilidade retornar ao basal.⁴⁹ Entretanto, algumas medidas mitigadoras, como evitar meias e sapatos apertados e suplementação com complexo vitamínico B, podem ser benéficas e, em alguns casos, podem evitar a suspensão da medicação. Assim como na neuropatia, em outros efeitos como a constipação e rash cutâneo existem algumas medidas preventivas auxiliares descritas no quadro 2.⁵⁰

Abstract

Over the last two decades, we have seen a radical change in therapy and progression of multiple myeloma, a malignant hematologic disease that is still considered fatal. Recent investment and research on mechanisms that interfere in the physiopathogenesis and bone marrow microenvironment are turning control and regression of the malignant plasma cell clone into something achievable, which may change expectations related to this disease. The new idea of using an old drug, thalidomide, has shown to be effective in multiple myeloma. In 1997, using the known effects of immunomodulation and anti-angiogenesis of this drug, clinical trials were started in patients with unresponsive disease. Other therapeutic interventions in the bone marrow microenvironment and plasma cells have been added and proved to be efficacious, not only as a therapy for refractory patients, but also for induction and/or remission maintenance therapy. Thirty-five patients with multiple myeloma were treated with low-dose thalidomide (100 mg) and followed up. Thirteen were on maintenance therapy after bone marrow transplantation, eleven started thalidomide after induction therapy, five after relapse, four were refractory to usual therapies and two had induction therapy with thalidomide. The study took place in the Hematology and Bone Marrow Transplantation service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, from March 2001 to December 2003. Hemoglobin levels, serum or urine immunoglobulin peaks and bone marrow plasma cell counts were evaluated. These parameters were assessed before starting with the drug and after 3.6 and 12 months of usage. The immunoglobulin level was considered the gold standard to evaluate the response. The results showed that 100 mg was the tolerable dose for 51% of the patients. Sixty-five percent of those who used thalidomide for induction therapy showed a 25 to 50% improvement in immunoglobulin serum levels and 90% of the patients on maintenance therapy (13 after bone marrow transplantation, 11 after induction), sustained the same immunoglobulin levels of the initial plateau. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(4):245-255.

Key words: Thalidomide; multiple myeloma; anti-angiogenesis.

Referências Bibliográficas

- Foerster J, Paraskevas F. Multiple Myeloma. In: Lee R, Foerster J, Lukens J et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Baltimore, Williams & Wilkins. 10 ed, 1999; cap 99: 2631-2680.
- Anderson K, Barlogie B, Alexenian R et al. Thalidomide: An emerging role in treatment of myeloma and others malignancies. A Corporate Friday Symposium The American Society of Hematology Annual Meeting, 1999: 2-14.
- Kyle R. Multiple Myeloma and others plasma cell disorders. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al. *Hematology – Basic Principles and Practice*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1995;1354-74.
- Anderson K, Kyle AR, Berenson J. Multiple Myeloma. Education Program: The American Society of Hematology Meeting, 1997:177-188.
- Kyle R. Newer approaches to the management of Multiple Myeloma. *Cancer Supplement* 1993;72(11):3.489-3.494.
- Bladé J, Samson D, Reece D et al. On behalf of Myeloma subcommittee of the EBMT, Chronic Leukemia Working Party and the Myeloma Working Committee of the IBMTR. *Br J Haematol*. 1998;102(5):1115-1123.
- Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1.565-71.
- Kneller A, Raanani P, Hardan I et al. Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients –the revival of an old drug. *Br J Haematol* 2000;108:391-393.
- Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA, Greipp Pr. Current therapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2002;77:813-822.
- Weber D, Rankin K, Galvino M et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003;21(1):16-19.
- Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia* 2003;17(4):775-779.
- Vacca A, Ribatti D, Presta M et al. Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential, and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. *Blood* 1999;93(9):3.064-3.073.
- Vacca A, Loreto MD, Ribatti D et al: Bone marrow of patients with active multiple myeloma: Angiogenesis and plasma cell adhesion molecules LFA-1, VLA-4, LAM-1 and CD 44. *Am J Hematol* 1995;50:9-14.
- Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001;98(2):492-494.
- Juliusson G, Celsing F, Turesson I et al. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Hematol* 2000;109:89-96.
- Tosi P, Ronconi S, Zamagni E et al. Salvage therapy with thalidomide in multiple myeloma patients relapsing after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 2001;86:409-413.
- Barlogie B, Zangari M, Spencer T, et al. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001;98: 3.846-3.848.
- Larkim M. Low-dose Thalidomide seems to be effective in multiple myeloma. *Lancet* 1999;354:925.
- Palumbo A, Giaccone L, Bertola A et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001;86:399-403.
- Kumar S, Witzig Te, Rajkumar V. Thalidomide as an anti-cancer agent. *JCMM* 2002;1582-1594.
- Perri Aj, Hsu S. A review of thalidomide's history and current dermatological applications. *Dermatology Online Journal* 2003 9(3):5.
- Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A et al. Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:34-39.
- Neben K, Moehler T, Benner A et al. Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed Multiple Myeloma. *Clinical Cancer Research* 2002;8:3.377-82.
- Durie B, Stepan D. Efficacy of low dose thalidomide in multiple myeloma. *Eur J Oncol* 2000;1:1-8.
- Duarte F. Question: What is Thalidomide. *Chemistry* 1998;1: 1-2.
- Sato EI, Assis LS, Lourezi VP, Andrade LEC. Long-term Thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. *Rev Ass Med Brasil* 1998;44(4):289-93.
- Tseng S, Pak G, Washenik et al. Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(6):969-79.
- Calderon P, Anziolotti M, Phelps R. Thalidomide in dermatology: New indications for old drug. *Intern Journ Dermat* 1997;36: 881-887.
- Powell RJ. Thalidomide: Currents uses. *Bio Drugs* 1999;11: 409-416.
- Cwynynski K. Old drugs and new approaches to haematology. *The Lancet* 1998;352:1992.
- Lim SH, Mcwhannell A, Vora AJ, Boughhton BJ. Successful treatment with thalidomide of acute graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *The Lancet* 1988;117.
- Heney D, Norfolk DR, Wheeldon J et al. Thalidomide treatment for graft-versus-host disease. *British Journ Haematol* 1991; 78:23-27.
- Barnhill RL, Doll NL, Millikan LE, Hastings RC. Studies on the antiinflammatory properties of thalidomide. *Ach Dermatol Res* 1980;269:275-280.
- Sampaio EP, Sarno EM, Galilly R et al. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991;173:699-703.
- Makonkawkeyoon S, Limson-Pobre RNR, Moreira AL et al. Thalidomide inhibits the replication of human immunodeficiency virus type I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:5.974-5.978.
- D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91: 4.082-4.085.
- Mchugh SM, Rifkin IR, Deigton J et al. The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Exp Immunol* 1995;99:160-167.
- Neubert R, Hinz N, Thiel R, Neubert D. Down regulation of adhesion receptors on cells of primate embryos as a probable mechanism of teratogenic action of thalidomide. *Life Sci* 1995-1996;58:337-348.
- Eriksson T, Bjorkman S, Hoglund P. Clinical pharmacology of thalidomide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(5):365-76.

40. Radorasky CL, Levine N. Thalidomide. *Dermatol Clinics* 2001; 19(1):87-103.
41. Noopur R, Anderson K. Thalidomide – A Revival Story. *The New Engl Journ Med* 1999;341(21):1.606-1.608.
42. Geitz H, Handt S, Zwingenberger K. Thalidomide selectively modulates the density of cell surface molecules involved in the adhesion cascade. *Immunopharmacology* 1996;31:213
43. Dimopoulos MA, Zomas A, Viniou NA et al. Treatment of Waldrenstrom's macroglobulinemia with thalidomide. *J Clin Oncol* 2001;19:3.596.
44. Seldin DC, Choufani E, Skinner M et al. A phase I/II trial of thalidomide for patients with AL amyloidosis. *Blood* 2001;98: abstract 691.
45. Figg WD, Dahut W, Duray P et al. A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgenindependent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:1.888.
46. Brown K. New uses for thalidomide yielding valuable lessons. *The Scientist* 1997;11(3):1-8.
47. Barlogie B. Thalidomide in multiple myeloma. *The New Engl Journ Med* 2000;342(13):975-976.
48. Ochonisky S, Verroust J, Bastuji-Garin S et al. Thalidomide neuropathy incidence and clinico-electrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol* 1994;130(1):66-9.
49. Powell RJ, Gardner-Medwin JMM. Guideline for the clinical use and dispensing of thalidomide. *Postgrad Med J* 1994;79:901-904.
50. International Myeloma Foundation. *Understanding Thalidomide Therapy. Patient Handbook*. 2003.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 02/08/2004

Aceito após modificações: 28/08/2004