



A volta da talidomida: qual é a evidência?

ISSN 1810-0791 Vol. 2, Nº9
Brasília, agosto de 2005

Lenita Wannmacher*

Resumo

Após sua retirada do mercado em 1961, a talidomida voltou à literatura médica na última década, exibindo propriedades antiangiogênicas, antiinflamatórias e imunomoduladoras com potencial utilidade numa gama de indicações clínicas, como doenças reumáticas, neoplásicas, dermatológicas, hematológicas, inflamatórias, AIDS, caquexia, insuficiência cardíaca, meningite tuberculosa e outras. Até agora, as evidências construídas sobre seu real benefício são pobres e iniciais, sendo aqui discutidas. As doenças em que se indica talidomida são graves e de prognóstico reservado, o que poderia justificar o emprego de um medicamento com tão sério risco potencial. De toda a forma, seus efeitos adversos (sonolência, constipação, trombose venosa profunda e neuropatia periférica) devem ser cuidadosamente monitorizados, a fim de estabelecer criterioso balanço entre risco e benefício.



Introdução

É bastante incomum um medicamento passar de 'vilão' a 'herói' no decorrer de 50 anos. A talidomida, comercializada primeiramente em 1954 como sedativo, rapidamente ganhou notoriedade mundial graças ao lamentável desastre de focomiela e outras manifestações teratogênicas, sendo retirada do mercado em 1961. Mesmo após a estabelecida associação entre talidomida e teratogenia, o medicamento só foi de fato retirado do mercado brasileiro em 1965, ou seja, com pelo menos quatro anos de atraso. Assim, uma segunda geração de vítimas surgiu no Brasil¹.

Cerca de três anos após a retirada do mercado internacional, observou-se seu efeito benéfico em eritema nodoso de pacientes com hanseníase.

Na última década, a talidomida voltou à literatura médica, exibindo propriedades antiangiogênicas, antiinflamatórias

e imunomoduladoras com potencial utilidade numa gama de indicações clínicas, como doenças reumáticas, neoplásicas, dermatológicas, hematológicas, inflamatórias, Aids, caquexia, insuficiência cardíaca, meningite tuberculosa e outras². Dentre todas elas, o órgão regulador norte-americano (FDA) liberou o uso de talidomida para tratamento de eritema nodoso na hanseníase.

A permissão para emprego pressupõe estrita e completa adesão a programa de controle da natalidade (teste de gravidez negativo em mulheres férteis, uso de duas formas eficazes de contracepção, uso de condons em homens durante intercurso sexual, mesmo nos submetidos à vasectomia), proibição de amamentação e de doação de sangue e monitoramento para detecção precoce de neuropatia periférica. Além disso, também devem ser pesquisados os outros efeitos adversos desse medicamento (sonolência, constipação e trombose venosa profunda), a fim de estabelecer criterioso balanço entre risco e benefício. As condições

*Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), hoje atuando na Universidade de Passo Fundo, RS. É consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro efetivo do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, no período 2005-2009. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

clínicas em que a talidomida vem sendo indicada são graves e de prognóstico reservado, o que pode justificar o emprego de um medicamento com tão sério risco potencial.

O ressurgimento da talidomida foi acolhido com frases de efeito em vários editoriais, revelando certa euforia: “talidomida: o retorno”³, “a história da talidomida: novo capítulo”⁴, “Talidomida: uma segunda chance?”⁵, “A promessa da talidomida”⁶, “Talidomida: ressurreição de um medicamento antigo”⁷, “Poucos preveriam seu retorno, qual fênix, ao uso clínico...”⁸.

No entanto, é preciso cautela na avaliação desse fármaco que foi largamente utilizado no passado, sem comprovada segurança e mesmo eficácia. Seus efeitos adversos ainda são notórios, só havendo justificativa para o risco da administração se houver poderosa evidência de benefício para contrabalançá-lo⁹.

Até este momento, as evidências construídas sobre as diversas indicações clínicas são pobres e iniciais. Em revisão na *Medline*, de março de 2000 a março de 2006, encontraram-se 547 revisões, 222 ensaios clínicos não-randomizados, 46 ensaios clínicos randomizados e apenas uma metanálise. Dentre os estudos de intervenção, predominam os de fases I e II, alguns abertos e não-cegos, com número não expressivo de pacientes, utilizando o fármaco isolado ou em associação. Dentre os estudos observacionais, encontram-se pequenas coortes e séries de casos. Há muita ênfase em mecanismos de ação e farmacocinética da talidomida em várias condições mórbidas, com predomínio de publicações em mieloma múltiplo. Diferentes autores enfatizam que os resultados desses estudos são preliminares, e que novas pesquisas são necessárias para clarear a real vantagem terapêutica da talidomida.

Análogos de talidomida vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de minimizar sua toxicidade.

Usos

Em extensa revisão, publicada em 2004 no *Lancet*¹⁰, abordam-se as aplicações de talidomida com ênfase nos ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos.

Em câncer

Talidomida isolada ou em associação tem sido testada em doenças neoplásicas. Tais procedimentos não têm eficácia completamente comprovada. Usualmente os estudos mencionam como desfecho a resposta antitumoral do fármaco relacionada a seu mecanismo de ação. Mais adequado seria medir período livre de progressão da doença, melhor qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. A detecção

da toxicidade tem sido variável, em função da duração dos estudos e das doses empregadas.

A maior informação diz respeito a poucos estudos que mostraram o benefício de talidomida em pacientes com mieloma múltiplo refratário¹¹. Em estudo de fase II¹², observaram-se redução (32%) nas concentrações séricas e urinárias de paraproteínas e influência parcialmente favorável relativa a mortalidade (48% de sobrevida em dois anos) e progressão da doença (20% livres da doença em dois anos).

Em ensaio de fase III¹³, 207 pacientes com diagnóstico recente de mieloma múltiplo foram randomizados para receber talidomida mais dexametasona ou dexametasona isoladamente. A resposta à combinação foi significativamente superior a do corticóide isolado (63% versus 41%, respectivamente; $P = 0,0017$), tendo também induzido maior taxa de efeitos adversos (45% versus 21%, respectivamente; $P < 0,001$).

Em carcinoma renal, estudo de fase II¹⁴ com pequeno número de pacientes evidenciou sobrevida de 57% (IC95%: 37%-76%) em um ano. Em outro estudo de fase II ($n = 40$)¹⁵, a sobrevida média foi de 10 meses. A toxicidade expressou-se por freqüentes manifestações de fadiga, constipação e letargia. Neuropatia ocorreu em 70% dos pacientes em seis meses e em 100% dos que usaram talidomida por 12 meses. Nove pacientes desenvolveram tromboembolismo venoso durante as primeiras 12 semanas de tratamento. Em três ocorreu embolia pulmonar.

Em estudo randomizado de fase II, talidomida ocasionou queda de mais de 50% no antígeno prostático específico (PSA) em 50 pacientes com câncer de próstata¹⁶. Em outro ensaio¹⁷, a associação de talidomida e docetaxel reduziu as concentrações do antígeno em 53% comparativamente a 35% pacientes em uso isolado de docetaxel. Manteve-se a mesma proporção de declínio de PSA (53% no grupo da associação e 37% no grupo de docetaxel) por período médio de 26,4 meses. A sobrevida média foi de 3,7 meses com docetaxel e 5,9 meses com a associação ($P = 0,32$). Aos 18 meses, essa proporção foi de 42,9% versus 68,2%, respectivamente¹⁸.

Em estudo de fase II¹⁹, a combinação de talidomida com irinotecano mostrou benefício clínico em quatro de 14 (29%) pacientes com câncer colorretal metastático refratário à quimioterapia. Outro estudo de fase II ($n = 34$)²⁰ mostrou sobrevida média de 7,1 meses (IC95%: 5,2-12,0) e período médio livre de progressão de doença de 2,6 meses (IC95%: 2,2-3,9) com a associação de capecitabina e talidomida. Treze pacientes (38%) tiveram a doença estabilizada. Ocorreram fadiga (15%), tromboembolismo venoso (12%), sonolência (12%), constipação (9%) e síndrome mão-pé (15%) como efeitos adversos.

Talidomida isolada mostra moderada atividade sobre sarcoma de Kaposi em pacientes infectados por HIV-1¹⁰. Em estudo de fase II (n=17)²¹, talidomida determinou resposta parcial em 35% (IC95%: 10%-61%), com redução de títulos séricos do vírus herpes humano 8. Em outro estudo de fase II (n=20)²², o emprego de talidomida resultou em respostas parciais e em estabilização da doença em 40% e 10%, respectivamente. A terapia anti-retroviral foi mantida, o que dificulta a análise dos resultados.

Talidomida isoladamente não demonstrou eficácia em melanoma metastático. Porém a associação com temozolomida determinou sobrevida média de 7,3 meses, superando as proporções de temozolomida isolada e igualando a de temozolomida combinada com interferon alfa-2b. Em um ano as taxas de sobrevida e de estabilização da doença foram, respectivamente, de 18%, 24% e 26% e de 20%, 25% e 21%²³.

Em 29 pacientes com tumores metastáticos pancreáticos, carcinóides e feocromocitoma, a administração de talidomida + temozolomida associou-se à redução de 40% de marcador bioquímico (cromogranina A) e resposta radiológica em 25% dos pacientes (45% com tumores pancreáticos, 33% com feocromocitomas e 7% com tumores carcinóides). A sobrevida foi de 79% e 61% em um e dois anos, respectivamente. Importante toxicidade foi incomum, exceto linfopenia que ocorreu em 69% dos pacientes e associou-se a infecções oportunistas em três deles (10%)²⁴.

Em doenças reumáticas

Artrite reumatóide (AR), espondilite anquilosante, doença de Still, esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren e outras doenças reumáticas têm sido tratadas com talidomida em limitado número de pacientes. Sua eficácia é variável no controle da dor articular associada a AR refratária. Também foi usada em associação com metotrexato ou pentoxifilina¹⁰. Revisão Cochrane²⁵ avaliou as terapias usadas em sarcoidose sistêmica, especialmente neurosarcoidose, sarcoidose crônica cutânea e sarcoidose pulmonar. Talidomida mostrou-se promissora em relatos de casos, mas a determinação de eficácia requer avaliação mais consistente.

Doenças dermatológicas

As condições dermatológicas em que se indica talidomida incluem eritema nodoso lepromatoso, prurigo actínico, histiocitose de células de Langerhans em adultos, estomatite aftosa, síndrome de Behcet, doença enxerto-versus-hospedeiro, sarcoidose cutânea, eritema multiforme, sarcoma de Kaposi, líquen plano, lúpus eritematoso cutâneo,

melanoma, prurigo nodular, pioderma granuloso, porfiria cutânea tarda e prurido urêmico²⁶. No entanto, está contra-indicada em necrose epidérmica tóxica porque determinou exacerbação da doença e maior mortalidade em relação aos controles (83% versus 30%; RR = 2,78; IC95%: 1,04 - 7,40), o que motivou o término precoce de ensaio clínico randomizado e controlado por placebo²⁷. Esse foi o único estudo que preencheu os critérios de uma revisão Cochrane²⁸.

A partir de 1965, verificou-se o benefício de talidomida no eritema nodoso que constitui complicação de Hanseníase. Ensaio clínico, multicêntrico e duplo-cego, coordenado pela Organização Mundial da Saúde (OMS)²⁹, comprovou a rápida melhora em número significativo de pacientes, motivando a liberação do fármaco pela FDA para tratamento daquela condição, sob estritas regulação e precauções. Talidomida passou a ser considerada primeira escolha para terapia de casos graves de reação hansênica tipo II, cuja resposta aos esquemas terapêuticos tradicionais fosse insatisfatória. Em ensaio randomizado e duplo-cego (n=22)³⁰, diferentes esquemas de talidomida causaram comparável melhora em 19 pacientes após uma semana (grupo A [12 em 12] versus grupo B [7 em 10]; P = 0,08). Com a suspensão do medicamento, a maioria dos pacientes desenvolveu novas lesões.

Em um estudo³¹, talidomida induziu remissão completa das lesões em 18 (90%) de 20 pacientes com lúpus discóide resistente a outros tratamentos. Também reduziu as doses necessárias de corticóide.

Em ensaio clínico randomizado e controlado³², realizado em pacientes com doença de Behcet, talidomida determinou remissão completa das lesões mucocutâneas em cinco de 31 pacientes (16%; IC: 5,5%-33,7%) versus nenhum de 32 pacientes do grupo placebo (0%; IC: 0% -10,9%) (P = 0,031). O efeito supressivo de talidomida foi evidente em quatro semanas para úlceras orais (P < 0,001) e em oito semanas para úlceras genitais (P < 0,001) e lesões foliculares (P = 0,008). As respostas cessaram com a suspensão da terapia.

Em oito pacientes HIV positivos com prurigo nodular refratário ao tratamento convencional, talidomida reduziu o prurido em todos os indivíduos após três a cinco meses, em média. Um terço dos pacientes desenvolveu neuropatia periférica³³.

Em estudo aberto realizado em 10 pacientes com sarcoidose cutânea crônica, a suspensão do tratamento com talidomida determinou reaparecimento das lesões. A re-instituição do fármaco na mesma dose manteve a eficácia inicial. A remissão completa ocorreu em apenas três pacientes³⁴.

Em doenças hematológicas

Em estudo de fase II³⁵, talidomida mostrou resposta favorável em 25% dos pacientes com macroglobulinemia de Waldenström previamente refratária a tratamento.

Em mielofibrose, talidomida induziu melhoras em anemia, trombocitopenia e hepatoesplenomegalia de mais de 50% dos pacientes. Baixas doses associadas à prednisona constituem a mais bem tolerada terapia para a anemia e a trombocitopenia da mielofibrose³⁶. Porém, a toxicidade e a hematopoese extramedular exigem cautela no uso de talidomida nessa condição¹⁰.

Em doença enxerto-contra-hospedeiro

Em ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo³⁷, administraram-se talidomida com glicocorticóides e ciclosporina ou tacrolimus como terapia inicial em formas extensas da doença. Houve remissão em 23 (92%) de 25 pacientes do grupo talidomida e em 17 (65%) de 26 pacientes do grupo placebo ($P = 0,02$). Neutropenia e sintomas neurológicos mais freqüentemente determinaram suspensão precoce de tratamento. Em outro ensaio randomizado³⁸, compararam-se ciclosporina + prednisona e ciclosporina + prednisona + talidomida em 27 pacientes. A terapia inicial com talidomida não melhorou o controle da doença. A taxa de sobrevivência foi similar entre os grupos em um ano (66% versus 74%) e dois anos (66% versus 54%, $P = 0,85$).

Em doenças gastrintestinais

Bariol e colaboradores³⁹ administraram talidomida por 12 semanas a 11 pacientes: quatro com colite ulcerativa, seis com doença de Crohn e um com colite não-determinada. Dois pacientes foram excluídos por intolerância ao fármaco, oito outros obtiveram melhora clínica, e um portador de doença de Crohn não respondeu. Nessa última condição, os resultados são parcos no que se refere à freqüência de evacuações, fechamento de fístulas e marcadores de atividade da doença. Em um estudo houve tendência a melhor qualidade de vida, embora sem atingir significância. Os efeitos adversos significativamente limitam o uso de talidomida em doença inflamatória intestinal⁸.

Em caquexia

Em ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo⁴⁰, realizado em 50 pacientes com câncer avançado pancreático e perda de 10% do peso corporal, talidomida significativamente atenuou a perda de peso total e de massa corporal magra. Houve tendência a aumento de sobrevivência. Efeitos similares ocorreram em pacientes com câncer de esôfago, submetidos a tratamento com talidomida por duas semanas⁴¹.

Em ensaio duplo-cego⁴², pacientes aidéticos foram randomizados para receber talidomida em duas doses ou placebo,

por oito semanas. Nos 64 pacientes que completaram o período de estudo, houve significativo ganho de peso com ambas as doses de talidomida em relação ao placebo.

Em infecção por HIV

Em ensaio randomizado e duplo-cego ($n = 16$)⁴³, talidomida ou placebo foram administrados por oito semanas para avaliar a eficácia em ulcerações aftosas orais recorrentes. Houve cicatrização completa das úlceras em nove indivíduos (90%) do grupo da talidomida, comparativamente a dois (33,3%) dos seis pacientes do grupo placebo ($P = 0,03$). Apesar do benefício, cautela é necessária devido à freqüente ocorrência de efeitos adversos.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

Em estudo duplo-cego, controlado por placebo e com duração de 12 semanas⁴⁴, pacientes com ICC e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) inferior a 40% e sob tratamento convencional cardiovascular foram randomizados para receber talidomida em doses escalonadas ou placebo. Talidomida determinou aumento da FEVE e redução de freqüência cardíaca. Efeitos em morbidade e mortalidade não foram avaliados.

Meningite tuberculosa

Em ensaio clínico randomizado e controlado por placebo⁴⁵, avaliou-se a eficácia de talidomida em associação com terapia antituberculosa e corticoterapia em crianças. O estudo terminou precocemente devido a eventos adversos e mortes ocorridos no grupo da talidomida. Houve rash cutâneo (20%), hepatite (26%), neutropenia ou trombocitopenia (6%). Quatro mortes (13%) ocorreram em pacientes com comprometimento neurológico muito grave no início do estudo. Duas mortes foram associadas a rash. Devido a tais resultados não se recomenda a terapia adjuntiva de talidomida em meningite tuberculosa.

Conclusão

A talidomida revolucionou a maneira de pensar sobre os efeitos adversos de fármacos no feto e de tentar preveni-los, apesar do alto preço pago por essa percepção. Talvez também venha a revolucionar a maneira de tratar o câncer e outras condições graves que possam ser controladas em vez de curadas, justificando dar uma nova chance a este fármaco tão temido. Todavia, frente às evidências contemporâneas, o melhor que se tem a fazer é contrabalançar riscos e benefícios, pois os primeiros continuam acontecendo, e os segundos são focados mais em desfechos substitutos que nos clinicamente relevantes. Ainda é cedo para assumir opiniões definitivas sobre a eficácia e a efetividade da talidomida nas doenças aqui apresentadas.

Referências Bibliográficas

1. OLIVEIRA, MA; BERMUDEZ, JAZ; SOUZA, ACM. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? **Cad. Saúde Pública** (Rio de Janeiro) v.15, n.1, p.99-112, 1999.
2. LAFFITTE, E. Thalidomide: new indications for an old drug. **Rev Med Suisse** v.1, n.16, p.1077-1080, 2005.
3. WENDLING, D; TOUSSIROU, E; MICHEL, F. Thalidomide: a comeback? **Joint Bone Spine** v.67, n.4, p.259-261, 2000.
4. DOLEV, E. The thalidomide story: a new chapter. **Harefuah** v.142, n.3, p.186-187, 2003.
5. KATIKIREDDI, V. Horizon: Thalidomide: A Second Chance? **BMJ** v.328, p.412, 2004.
6. JOGLEKAR, S; LEVIN, M. The promise of thalidomide: evolving indications. **Drugs Today** (Barc). v.40, n.3, p.197-204, 2004.
7. SLEIJFER, S; KRUIT, WHJ; STOTER, G. Thalidomide in solid tumours: the resurrection of an old drug. **European Journal of Cancer**. v.40, n.16, p.2377-2382, 2004.
8. SELBY, W. Thalidomide in inflammatory bowel disease: Too little, too soon. **J Gastroenterol Hepatol** v.17, n.3, p.233, 2002.
9. SCHULZ, M; STEPHENS, T; BRYNNER, R S. Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and its Revival as a Vital Medicine. **BMJ** v.322, p.1608, 2001.
10. FRANKS, ME; MACPHERSON, GR; FIGG, WD. Thalidomide. **The Lancet**. v.363, n.9423, p.1802-1811, 2004.
11. SINGHAL, S; MEHTA, J; DESIKAN, R; AYERS, D; ROBERSON, P; EDDLEMON, P; et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. **N Engl J Med** v.341, n.21: 1565-1571.
12. BARLOGIE, B; DESIKAN, R; EDDLEMON, P; SPENCER, T; ZELDIS, J; MUNSHI, N; 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** v.98, n.2, p.492-4, 2001.
13. RAJKUMAR, SV; BLOOD, E; VESOLE, D; FONSECA, R; GREIPP, PR. Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. **J Clin Oncol**. v.24, n.3, p.431-6, 2006.
14. MOTZER, Rj; BERG, W; GINSBERG, M; RUSSO, P; VUKY, J; YU, R; et al. Phase II trial of thalidomide for patients with advanced renal cell carcinoma. **J Clin Oncol** v.20, n.1, p.302-306, 2002.
15. ESCUDIER, B; LASSAU, N; COUANET, D; ANGEVIN, E; MESRATI, F; LEBORGNE, S. et al. Phase II trial of thalidomide in renal-cell carcinoma. **Ann Oncol** v.13, n.7, p.1029-1035, 2002.
16. FIGG, WD; DAHUT, W; DURAY, P; HAMILTON, M; TOMP-KINS, A; STEINBERG, SM; et al. A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer. **Clin Cancer Res** v.7, n.7, p.1888-1893, 2001.
17. FIGG, WD; ARLEN, P; GULLEY, J; FERNANDEZ, P; NOONE, M; FEDENKO, K; et al. A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. **Semin Oncol** v.28, n.4(supl. 15), p.62-66, 2001
18. DAHUT, WL; GULLEY, JL; ARLEN, PM; LIU, Y; FEDENKO, KM; STEINBERG, SM; et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. **J Clin Oncol** v.22, n.13, p.2532-2539, 2004;.
19. GOVINDARAJAN, R. Irinotecan/thalidomide in metastatic colorectal cancer. **Oncology (Huntingt)** v.16, n.4 (suppl. 3), p.23-26, 2002.
20. MCCOLLUM, AD; WU, B; CLARK, JW; KULKE, MH; ENZINGER, PC; RYAN, DP; et al. The combination of capecitabine and thalidomide in previously treated, refractory metastatic colorectal cancer. **Am J Clin Oncol** 2006; 29 (1): 40-44.
21. FIFE, K; HOWARD, MR; GRACIE, F; PHILLIPS, RH; BOWER, M. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma and correlation with HHV8 titre. **Int J STD AIDS** v.9, n.12, p.751-755, 1998.
22. LITTLE, RF; WYVILL, KM; PLUDA, JM; WELLES, L; MARSHALL, V; FIGG, WD; et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. **J Clin Oncol** v.18, n.13, p.2593-2602, 2000.
23. DANSON, S; LORIGAN, P; ARANCE, A; CLAMP, A; RANSON, M; HODGETTS, J; et al. Randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon alfa-2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma. **J Clin Oncol** v.21, n.13, p.2551-2557, 2003.
24. KULKE, MH; STUART, K; ENZINGER, PC; RYAN, DP; CLARK, JW; MUZIKANSKY, A; et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. **J Clin Oncol** v.24, n.3, p.401-406, 2006.
25. PARAMOTHAYAN, S; LASSERSON, TJ; WALTERS, EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
26. WU, Jj; HUANG, DB; PANG, KR; HSU, S; TYRING, SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. **Br J Dermatol** v.153, n.2, p.254-273, 2005.
27. WOLKENSTEIN, P; LATARJET, J; ROUJEAU, JC; DUGUET, C; BOUDEAU, S; VAILLANT, L; et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. **Lancet** v.352, n.9140, p.1586-1589, 1998.
28. MAJUMDAR, S; MOCKENHAUPT, M; ROUJEAU, J-C; TOWNSHEND, A. Interventions for toxic epidermal necrolysis (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
29. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Expert Committee on Leprosy**. Sixth Report of WHO Expert Committee, WHO Technical Report Series 768. Geneva: WHO, 1988.
30. VILLAHERMOSA, LG; FAJARDO, TT JR.; ABALOS, RM; BALAGON, MV; TAN, EV; CELLONA, RV; et al. A randomized, double-blind, double-dummy, controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum. **Am J Trop Med Hyg** v.72, n.5, p.518-526, 2005.

31. ATRA, E; SATO, EI. Treatment of the cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide. **Clin Experim Rheumatology** v.11, n.5), p.487-493, 1993.
32. HAMURYUDAN, V; MAT, C; SAIP, S; OZYAZGAN, Y; SIVA, A; YURDAKUL, S; *et al.* Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Ann Intern Medicine** v.128, n.6, p.443-450, 1998.
33. MAURER, T; PONCELET, A; BERGER, T. Thalidomide treatment for prurigo nodularis in human immunodeficiency virus-infected subjects: efficacy and risk of neuropathy. **Arch Dermatol** v.140, n.7, p.845-849, 2004.
34. ESTINES, O; REVUZ, J; WOLKENSTEIN, P; BRESSIEUX, JM; ROUJEAU, JC; COSNES, A. Sarcoidosis: thalidomide treatment in ten patients. **Ann Dermatol Venereol** v.128, n.5, p.611-613, 2001.
35. DIMOPOULOS, MA; ZOMAS, A; VINIOU, NA; GRIGORAKI, V; GALANI, E; MATSOUKA, C; *et al.*, Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with thalidomide. **J Clin Oncol** v.19, n.16. p. 3596-3601, 2001.
36. CERVANTES, F. Modern management of myelofibrosis. **Br J Haematol** v.128, n.5, p.583-592, 2005.
37. KOC, S; LEISENRING, W; FLOWERS, ME; ANASETTI, C; DEEG, HJ; NASH, RA; *et al.* Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. **Blood** v.96, n.12, p.3995-3996, 2000.
38. ARORA, M; WAGNER, JE; DAVIES, SM; BLAZAR, BR; DEFOR, T; ENRIGHT, H; MILLER, WJ; WEISDORF, DF. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. **Biol Blood Marrow Transplant** v.7, n.5, p.265-273, 2001.
39. BARIOL, C; MEAGHER, AP; VICKERS, CR; *et al.* Early study on the safety and efficacy of thalidomide for symptomatic inflammatory bowel disease. **J Gastroenterol Hepatol** v.17, p.135-139, 2002.
40. GORDON, JN; TREBBLE, TM; ELLIS, RD; DUNCAN, HD; JOHNS, T; GOGGIN, PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. **Gut** v.54, n.4, p.540-545, 2005.
41. KHAN, ZH; SIMPSON, EJ; COLE, AT; HOLT, M; MACDONALD, I; PYE, D; AUSTIN, A; FREEMAN, JG. Oesophageal cancer and cachexia: the effect of short-term treatment with thalidomide on weight loss and lean body mass. **Aliment Pharmacol Ther** v.17. n.5, p.677-682, 2003.
42. KAPLAN, G; THOMAS, S; FIERER, DS; MULLIGAN, K; HASLETT, PA; FESSEL, WJ; *et al.* Thalidomide for the treatment of AIDS-associated wasting. **AIDS Res Hum Retroviruses** v.16, n.14, p.1345-1355, 2000.
43. RAMIREZ-AMADOR, VA; ESQUIVEL-PEDRAZA, L; PONCE-DE-LEON, S; REYES-TERAN, G; GONZALEZ-GUEVARA, M; PONCE-DE-LEON, S; SIERRA-MADERO, JG. Thalidomide as therapy for human immunodeficiency virus-related oral ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. **Clin Infect Dis** v.28, p.892-894, 1999.
44. GULLESTAD, L; UELAND, T; FJELD, JG; HOLT, E; GUNDERSEN, T; BREVIK, K; *et al.* Effect of thalidomide on cardiac remodeling in chronic heart failure: results of a double-blind, placebo-controlled study. **Circulation** v.112, n.22, p.3408-3414, 2005.
45. SCHOEMAN, JF; SPRINGER, P; VAN RENSBURG, AJ; SWANEVELDER, S; HANEKOM, WA; HASLETT, PA; KAPLAN, G. Adjunctive thalidomide therapy for childhood tuberculous meningitis: results of a randomized study. **J Child Neurol** v.19, n.4, p.250-257, 2004.

Vol. 2, Nº 10 - A eficácia de Cálcio e Vitamina D na prevenção de fraturas ósseas

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2005. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: OPAS/OMS, SEN Iote 19, Brasília – DF, CEP 70800-400
Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>
E-mail: webmaster.hse@bra-ops-oms.org

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados é uma publicação da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde – Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

Coordenadora da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias: Nelly Marin Jaramillo – OPAS/OMS

Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos: Dirceu Brás Aparecido Barbano – Ministério da Saúde

Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama. **Texto e pesquisa:** Lenita Wannmacher. **Revisão de Texto:** Ana Beatriz Marinho de Noronha. **Consultor de Comunicação:** Carlos Wilson de Andrade Filho – OPAS/OMS. **Normalização:** Centro de Documentação (CEDOC) – OPAS/OMS. **Layout e Diagramação:** Grifo Design Ltda. **Conselho Editorial:** Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).



Ministério da Saúde

ISSN 1810-0791

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.