



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº 493, DE 11 DE JUNHO DE 2015

Aprova o Protocolo de uso da talidomida no tratamento da síndrome mielodisplásica.

A Secretária de Atenção à Saúde - Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, que altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);

Considerando o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa;

Considerando o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS;

Considerando a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº. 11/2011 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 22 de março de 2011, que dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha;

Considerando a Portaria nº 45/SCTIE/MS, de 16 de dezembro de 2014, que amplia o uso do medicamento talidomida para o tratamento da síndrome mielodisplásica no Sistema Único de Saúde (SUS), ratificando a recomendação da CONITEC; e

Considerando a avaliação técnica da CONITEC, do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS/MS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo a esta Portaria, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o protocolo de uso da talidomida no tratamento da síndrome mielodisplásica.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso da talidomida, preconizado no Protocolo ora aprovado e em estrita observância da RDC nº. 11/2011 da ANVISA.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ANA MARIA AZEVEDO FIGUEIREDO DE SOUZA



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS O Uso da Talidomida na Síndrome Mielodisplásica

1- INTRODUÇÃO

A Síndrome Mielodisplásica (SMD) é um grupo de distúrbios de natureza clonal, originados na célula-tronco hematopoética e caracterizados por citopenia(s), displasia em uma ou mais linhagens celulares, hematopoese ineficaz e risco aumentado de desenvolver leucemia mieloblástica aguda (LMA) (1). Por “clonal”, entende-se uma população de células formada pela divisão repetida de uma célula comum, no caso a célula-tronco hematopoética.

Embora considerado, historicamente, como um estado pré-leucêmico, muitos pacientes não evoluem para LMA, mas sucumbem a complicações das citopenias persistentes. A diversidade da fisiopatologia que contribui para o desenvolvimento da SMD é refletida na disponibilidade de maior porte tecnológico para o diagnóstico, classificação e prognóstico desses doentes. (2)

Conseqüentemente, o controle do paciente com SMD está se tornando mais complexo. Vários tratamentos são disponíveis, incluindo os fatores de crescimento hematopoético, quelantes de ferro, imunomodulares, terapia epigenética (agente hipometilante), análogos nucleosídios, terapia da LMA e transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (2). O desafio é identificar a base fisiopatológica para a intervenção terapêutica e definir o objetivo e a intensidade dessa intervenção, adaptando-os ao estágio individual da doença de cada paciente.

O quadro clínico é decorrente basicamente do número e do grau das citopenias. Anemia está presente em 60% a 80% dos casos e varia desde assintomática até com manifestação de dispnéia aos esforços, taquicardia e tontura. Neutropenia se manifesta por quadros infecciosos de repetição; e plaquetopenia, pelo aparecimento de púrpuras, equimoses e sangramento.

No entanto, numerosas doenças não clonais podem cursar com citopenias periféricas e medula óssea celular, inclusive com atipias celulares. Portanto, é importante excluir etilismo, uso de medicamentos e anemias carenciais, estudar as funções renal, hepática e tireoidiana, fazer exames sorológicos para vírus da imunodeficiência humana (HIV) e citomegalovírus (CMV), bem como pesquisar marcadores para doenças auto-imunes (3).

2- INCIDÊNCIA E ETIOLOGIA

Dados nacionais consolidados são indisponíveis. A incidência da SMD nos Estados Unidos varia de 3,4 a 4,8 por 100.000 pessoas. (2,4,5) A SMD é rara nos pacientes com menos do que 50 anos de idade e pode ser encontrada em 20-50 casos/100.000 indivíduos com mais de 70 anos de idade. (2)

Nenhum fator etiológico é identificado na maioria dos pacientes, mas existe uma associação com o fumo, tinturas de cabelo, exposição à toxina industrial e agricultura, medicamentos (p. ex.: cloranfenicol) e exposição profissional em pedreiras e a grãos de cereais. A SMD tem sido associada também com exposição à radiação ionizante (sobreviventes da bomba atômica no Japão e trabalhadores na descontaminação do acidente em Chernobyl) e exposição crônica a baixas doses de radiação. Algumas doenças hematológicas hereditárias, tais como anemia de



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Fanconi, desceratose congênita, Síndrome de Diamond-Shwachman e Síndrome de Blackfan-Diamond são também associadas a um risco elevado de desenvolver SMD. (2)

Cerca de 20% a 30% dos pacientes com SMD são relacionados à terapia prévia (SMD-t). Aspectos clínicos distintos têm sido descritos em relação aos agentes terapêuticos: A SMD-t após exposição a agentes alquilantes possui um período de latência mais longo (3 a 8 anos) e em geral está associada a anormalidades nos cromossomos 5 e 7. O período de latência após exposição a inibidor da topoisomerase II é mais curto (2 a 3 anos), e anormalidades citogenético-moleculares tendem a envolver o rearranjo do gene *MLL* no cromossomo 11q23. Fatores de risco associados à SMD-t incluem dose acumulativa de agentes alquilantes (p. ex.: ciclofosfamida, melfalano, procarbazina e clorambucila) ou de inibidores de topoisomerase II (p. ex.: etoposido), exposição prévia à radioterapia, idade avançada e radioterapia prévia a transplante de células-tronco hematopoéticas. (2)

A incidência de SMD-t após tratamento de doenças hematológicas (p. ex.: doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin e leucemia linfocítica crônica) ou de neoplasias malignas não hematológicas (p. ex.: câncer de mama ou testicular) é de 1% a 15%, conforme os diversos levantamentos publicados na literatura. (2)

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

A CID-10 inclui sete possibilidades diagnósticas para a SDM. Porém, para o uso da talidomida, devem ser considerados somente os seguintes tipos:

- D46.0 Anemia refratária sem sideroblastos em anel;
- D46.1 Anemia Refratária com sideroblastos em anel; e
- D46.4 Anemia refratária não especificada.

4- CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA PELA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (6)

Propostas de classificação morfológica com implicações prognósticas visam a identificar subgrupos de pacientes, orientar diferentes opções terapêuticas e permitir análise comparativa de resultados. A SMD foi, desde 1982, tradicionalmente classificada de acordo com alterações citomorfológicas do sangue periférico e da medula óssea, aliadas à contagem de blastos (classificação Franco-Americano-Britânica – FAB). Em 1997, foi proposto o IPSS (*International Prognostic Score System*) com base exclusivamente em SMD primária. O escore proposto considera o percentual de blastos, a presença e tipo de anomalia citogenética e o número e magnitude das citopenias, estratificando quatro subgrupos de risco com relação à sobrevida global e transformação leucêmica.

A nomenclatura adotada a partir de 2001 e atualizada em 2008 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) considera o número de linhagens hematopoéticas acometidas (uma ou múltiplas linhagens), reconhece a síndrome 5q- e reduz para igual ou acima de 20% o percentual de blastos mielóides que define leucemia aguda. Define ainda como leucemia aguda a presença de um dos cariótipos anormais da LMA, como, por exemplo, a t(15;17), t(8;21), inv(16) ou t(16;16), independente da proporção do número de blastos.

Essa classificação pode ser assim resumida, encontrando-se simplificada no Quadro 1:

- Citopenias refratárias com displasia em uma linhagem: anemia refratária (AR), neutropenia refratária (NR), trombocitopenia refratária (TR). O percentual de blastos no sangue periférico é



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

abaixo de 1%. O percentual de blastos na medula óssea é abaixo de 5%, com displasia em uma linhagem e percentual de sideroblastos em anel abaixo de 15%.

- AR com sideroblastos em anel (ARSA): Anemia e ausência de blastos no sangue periférico. O percentual de blastos na medula óssea é abaixo de 5%, com displasia eritroide e sideroblastos em anel nos precursores eritroides em percentual e igual ou acima de 15%.

- Citopenia refratária com displasia de multilinhagem (CRDM): citopenia(s), menos de 1% de blastos no sangue periférico, ausência de bastões de Auer e menos de 1.000 monócitos/mm³. Displasia em 10% ou mais em pelo menos duas linhagens mieloides da medula óssea, menos de 5% de blastos e ausência de bastões de Auer. Presença de cerca de 15% de sideroblastos em anel.

- AR com excesso de blastos-1 (AREB-1): citopenia(s), menos de 5% de blastos no sangue periférico, ausência de bastões de Auer e menos de 1.000 monócitos/mm³. Alterações displásicas observadas em uma ou mais linhagens da medula óssea, 5%-9% de blastos e ausência de bastões de Auer.

- AREB-2: citopenia(s), 5%-19% de blastos no sangue periférico, podendo haver menos de 5% de mieloblastos com bastões de Auer e menos de 1.000 monócitos/mm³. Displasia de uma ou várias linhagens, 10%-19% de blastos, podendo haver menos de 10% de mieloblastos com bastões de Auer na medula óssea.

- SMD não classificada: citopenias e até 1% de blastos no sangue periférico. Displasias inequívocas observadas em menos de 10% de uma ou mais linhagens, acompanhadas de alteração citogenética específica. O percentual de blastos na medula óssea é inferior a 5%.

- SMD associada a del(5q) isolada: anemia, plaquetas normais ou aumentadas e menos de 1% de blastos no sangue periférico. Na medula óssea, megacariócitos com núcleo hipobulbado em número normal ou aumentado, menos de 5% de blastos com bastões de Auer ausentes e del(5q) isolada.

Quadro 1 – Classificação resumida da Síndrome Mielodisplásica (SMD) – OMS-2008

Tipo	Citopenia/ Linhagem displásica	% de blastos (SP)	Bastões de Auer	% de blastos (MO)	Sideroblastos em anel (MO)	Especificidade
Citopenia refratária	Somente uma (AR, NR ou PR)./Uma só linhagem.	Abaixo de 1%.		Abaixo de 5%.	Abaixo de 15%.	
AR com sideroblastos em anel (ARSA)	Anemia./ Eritroide.	Blastos ausentes.		Abaixo de 5%.	Igual ou acima de 15%.	
Citopenia refratária com displasia de multilinhagem (CRDM)	AR, NR ou PR./ Pelo menos duas linhagens.	Abaixo de 1%.	Ausentes no SP e na MO.	Abaixo de 5%.	Cerca de 15%.	Menos de 1.000 monócitos/mm ³ (SP).
AR com excesso de blastos-1 (AREB-1)	AR, NR ou PR./ Uma ou mais.	Abaixo de 5%.	Ausentes no SP e na MO.	5%-9%.		Menos de 1.000 monócitos/mm ³ (SP).
AREB-2	AR, NR ou PR./ Uma ou mais.	5%-19%	Abaixo de 5% no SP. Pode	10%-19%.		Menos de 1.000 monócitos/mm ³ (SP).



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

			haver menos de 10% na MO.			
SMD não classificada	AR, NR e PR./Displasia em menos de 10% de uma ou mais linhagens.	Até 1%.		Abaixo de 5%.		Alteração citogenética específica.
SMD associada a del(5q) isolada	AR, plaquetas normais ou aumentadas.	Abaixo de 1%.	Ausentes (MO).	Abaixo de 5%.		- Megacariócitos com núcleo hipolobulado em número normal ou aumentado. - del(5q) isolada

SP = sangue periférico MO = medula óssea

AR = anemia refratária NR = neutropenia refratária PR = plaquetopenia refratária

5- EXAMES AO DIAGNÓSTICO (7)

O seguintes exames são a base do diagnóstico e classificação da SMD:

5.1- Hemograma com contagem diferencial manual mostrando morfologia displásica e presença de células imaturas, pela microscopia ótica.

5.2- Mielograma com análise morfológica mostrando sinais de diseritropoese ou hipogranulação dos neutrófilos, células anormais como Pseudo Pelger Huët (por assincronia de maturação de neutrófilos), micromegacariócitos, megacariócitos mononucleados ou aumento dos blastos mieloides.

5.3- Coloração para ferro na medula óssea, para pesquisa de sideroblastos em anel.

5.4- Citogenética convencional da medula óssea com um mínimo de 20 metáfases analisadas, ou citogenética molecular com hibridização *in situ* por fluorescência (FISH).

5.5- Histopatológico da medula óssea para avaliação da celularidade, análise morfológica e pesquisa de fibrose medular (coloração pela reticulina).

NOTA - Exame de imunofenotipagem não tem papel no diagnóstico da SMD e não necessita ser incluído rotineiramente nos exames iniciais. Entretanto, várias anormalidades são observadas, como, por exemplo, redução dos marcadores mieloides e expressão de aberração de outros marcadores. Expressão do CD34 e do CD117 pode ser correlacionada com a porcentagem de mieloblastos, enquanto a coexpressão do CD7 pode conferir um pior prognóstico.

6- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (8)

Para o diagnóstico final de SMD, as seguintes doenças e condições devem ser excluídas:

- Deficiências nutricionais (vitamina B12 e ácido fólico);
- exposição recente a agentes tóxicos: metais pesados, chumbo, benzeno, produtos derivados do petróleo;
- exposição recente a medicamentos citotóxicos e fatores de crescimento;
- disfunções endócrinas;
- etilismo;



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- disfunções metabólicas (doença hepática crônica e insuficiência renal);
- doenças inflamatórias crônicas;
- infecções virais: HIV, hepatites, CMV, toxoplasmose, parvovirus B19; e
- doenças autoimunes.

7- EXAMES E PROCEDIMENTOS ANTES DO TRATAMENTO

Antes de se instituir o tratamento de SDM, os seguintes exames devem ser procedidos, seja para avaliar as condições clínicas dos doentes (geralmente idosos) como para excluir comorbidades ou diagnósticos diferenciais:

7.1- Coagulograma, incluindo fibrinogênio;

7.2- Dosagem sérica de glicose, sódio, potássio, cálcio, uréia, creatinina, transferases/transaminases, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica, bilirrubinas, proteína total, ácido úrico, colesterol total, triglicerídios, creatinofosfoquinase e enzimas pancreáticas;

7.3- dosagem sérica de beta-gonadotrofina coriônica (beta-hCG), em mulheres em idade reprodutiva;

7.4- exame sorológico para hepatites A, B e C e para HIV;

7.5- dosagem de vitamina B12;

7.6- exame parasitológico de fezes

7.7- exame sumário de urina;

7.8- exame bacteriológico, quando indicado e conforme manifestação clínica (por exemplo, sintomas urinários ou respiratórios, febre de origem indeterminada) ou risco (por exemplo, cateter venoso implantado);

7.9- eletrocardiograma; e

7.10- radiografia simples de tórax em PA e perfil.

NOTA: A dosagem sérica de eritropoetina sérica e de ácido fólico também pode ser utilizada.

8- CLASSIFICAÇÃO DE RISCO (1,2)

Tem como finalidade, a partir do diagnóstico de SMD e sua tipificação, prognosticar a sobrevida dos doentes e a evolução da SMD para LMA.

O escore mais utilizado e reconhecido é o IPPS, que se baseia em três critérios (porcentagem de blastos na medula óssea, cariótipo e número de citopenias) e divide a SMD em quatro grupos de risco: baixo (0 ponto); intermediário-1 (0,5 a 1,0 ponto); intermediário-2 (1,5 a 2,0 pontos) e alto (igual ou acima de 2,2 pontos), sendo o total de pontos obtido pela soma das respectivas pontuações nas colunas horizontal e vertical, conforme o Quadro 2.

Quadro 2 – Critérios para pontuação do IPSS (*International Prognostic Score System*)

Pontuação	0	0,5	1	1,5	2
% blastos na medula óssea	Menos de 5	5 – 10		11 – 20	21-30 (LMA)
Cariótipo (*)	Bom	Intermediário	Ruim		
Citopenias	0 a 1	2 a 3			

(*) Cariótipo bom: normal, -Y, del(5q), del(20q) / Ruim: complexo (mais de 3 anormalidades) ou alterações do cromossomo 7 / Intermediário: outros.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Posteriormente foi desenvolvido um escore prognóstico dinâmico, que confere valor prognóstico em qualquer momento da evolução clínica da SMD, não apenas ao diagnóstico (como o IPSS), levando também em consideração a necessidade transfusional do paciente e a categoria da SMD segundo a OMS, além do cariótipo. Este escore, denominado *WHO classification-based prognostic scoring system* (WPSS), divide a SMD em cinco grupos de risco: muito baixo (0 ponto); baixo (1 ponto); intermediário (2 pontos); alto (3 a 4 pontos); e muito alto (5 a 6 pontos), sendo o total de pontos obtido pela soma das respectivas pontuações nas colunas horizontal e vertical, conforme o Quadro 3.

Quadro 3 – Critérios para pontuação do WPSS (*WHO classification-based prognostic scoring system*)

Pontuação	0	1	2	3
Classificação OMS	AR/ARSA/5q -	CRDM/CRDM- SA	AREB - 1	AREB - 2
Cariótipo (*)	Bom	Intermediário	Ruim	
Necessidade transfusional (**)	Ausente	Regular		

(*) Cariótipo bom: diploide, -Y, del(5q), del(20q) / Ruim: complexo (mais de 3 anormalidades) ou alterações do cromossomo 7 / Intermediário: outros.

(**) Necessidade transfusional regular é definida como uma transfusão a cada 8 semanas por um período mínimo de 4 meses.

9- O USO DA TALIDOMIDA NA SMD (7,9-12)

9.1 Introdução

As opções terapêuticas para SMD incluem: cuidados de suporte, terapia de baixa intensidade e terapia de alta intensidade. Os cuidados de suporte podem requerer transfusões de hemácias ou transfusões de plaquetas para, respectivamente, anemia ou trombocitopenia grave.

A terapia de baixa intensidade busca, principalmente, a melhora do quadro hematológico e inclui o uso de modificadores da resposta biológica (como a talidomida) e quimioterapia de baixa intensidade, medicamentos que geralmente podem ser administrados no ambulatório, em adição aos cuidados de suporte. A terapia de alta intensidade, indicada para os casos de risco alto e muito alto, busca, geralmente, alterar a história natural da doença (melhora da sobrevida, reduzir a evolução para LMA, etc.) e inclui quimioterapia de indução intensiva ou transplante de células-tronco hematopoiéticas.

9.2 Talidomida

A talidomida é um agente antiangiogênico, imunomodulador e modificador da resposta biológica. Seu exato mecanismo de ação não é totalmente caracterizado, mas sabe-se que os efeitos da talidomida nos linfócitos incluem estímulo e produção das células T CD8+ e diminuição dos níveis do Fator de Necrose Tumoral e de outras citocinas. O mecanismo da resistência celular a este medicamento é desconhecido.

A talidomida é lentamente absorvida pelo trato gastrointestinal, atingindo o pico de nível plasmático 3 a 6 horas após a sua administração oral.

9.2.1- Apresentação: Comprimidos de 100 mg.

9.2.2- Indicação: Somente pacientes com AR sem sideroblastos em anel (D46.0), ARSA (D46.1) ou AR não especificada (D46.4) refratários à eritropoetina.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

9.2.3- Posologia: Iniciar com 100-200 mg/dia por via oral, em dose única, durante 4 semanas, com aumento da dose a cada mês, conforme a tolerância do paciente. Doses acima de 200 mg/dia devem ser divididas em duas a quatro tomadas diárias, 1 hora após as refeições. A dose de resposta ao tratamento varia entre 200 mg e 400 mg ao dia, sendo esta última a dose máxima diária. A redução da dose diária para 100 mg ou mesmo 50 mg foi associada a diminuição de eventos adversos, porém à custa de uma diminuição das taxas de resposta.

9.2.4- Tempo de tratamento/Critérios de interrupção: O tratamento deve ser mantido até quando houver ação terapêutica sem intolerância ao medicamento. Não havendo resposta terapêutica com 12 a 16 semanas, o tratamento deve ser suspenso.

9.2.5- Interação medicamentosa e com o álcool: O efeito sedativo da talidomida é aumentado quando associada a barbitúricos, clorpromazina e reserpina, bem como ao álcool. A talidomida reduz os efeitos clínicos produzidos pela histamina, serotonina, acetilcolina e prostaglandinas.

9.2.6- Eventos adversos: O principal evento adverso da Talidomida é a teratogenicidade. Outros eventos adversos mais comuns são: cardiovasculares (edema, hipotensão ortostática), neurológicos (fadiga, sonolência, tontura, neuropatia periférica, confusão, ansiedade, agitação, febre, cefaleia), dermatológicos (*rash* cutâneo, descamação, síndrome de Stevens-Johnson, pele seca, acne), endócrinos (hipercalcemia), gastrointestinais (constipação, náuseas, anorexia, alteração do peso, diarreia), hematológicos, principalmente nos doentes de AIDS (leucopenia, neutropenia, anemia, linfadenopatia), hepáticos (aumento de transaminases e bilirrubinas), neuromusculares (fraqueza, tremor, mialgia, parestesia, artralgia), renais (hematúria), respiratórios (dispneia), diaforese (sudorese excessiva) e complicações tromboembólicas, incluindo trombose venosa profunda e trombose pulmonar. 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 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 talidomida deve ser suspensa. Exceto pela teratogenicidade, a maior parte dos eventos adversos são reversíveis com a suspensão do uso da talidomida.

9.2.7- Considerações especiais:

9.2.7.1 - Ressalta-se que mesmo pequenas doses da substância talidomida (50 mg ou 100 mg) já são capazes de produzir malformação fetal; portanto, mesmo com apenas 1 comprimido (100 mg) administrado a paciente grávida, o feto fica exposto aos graves efeitos de malformações. (13)

9.2.7.2 - Doentes de AIDS devem submeter-se a monitoramento da quantificação viral a cada 3 meses, pois pode haver um aumento dos níveis de RNA do vírus HIV.

9.2.7.3 – Todos os doentes em uso de talidomida devem ser orientados a não operar máquinas ou dirigir carro, pois a talidomida causa sonolência.

10- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO (10,14,15)

- Pacientes do sexo masculino com diagnóstico de SMD, classificada como AR sem sideroblastos em anel (D46.0), ARSA (D46.1) ou AR não especificada (D46.4), refratários à eritropoetina.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- Pacientes do sexo feminino em idade não reprodutiva com diagnóstico de SMD, classificada como AR sem sideroblastos em anel (D46.0), ARSA (D46.1) ou AR não especificada (D46.4), refratárias à eritropoetina.
- Pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva com diagnóstico de SMD, classificada como AR sem sideroblastos em anel (D46.0), ARSA (D46.1) ou AR não especificada (D46.4), refratárias à eritropoetina, que estejam utilizando dois ou mais métodos contraceptivos, sendo pelo menos um deles um método de barreira, há pelo menos 1 mês antes do início do tratamento, além de dois testes de gravidez negativos, feitos com método sensível, conforme as orientações dadas no Anexo IV da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC no. 11, de 22 de março de 2011, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, sendo o uso desses métodos desnecessário no caso de mulheres que tenham sido submetidas a procedimento de esterilização. (16) Os métodos anticoncepcionais devem ser mantidos durante e pelo menos até 1 mês após o término do tratamento.

11- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO (10,14,15)

- 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, constante na RDC no. 11/2011 da Anvisa.
- Pacientes com hipersensibilidade à talidomida ou componentes da fórmula.

12- OBJETIVO DO TRATAMENTO E AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

O uso da talidomida objetiva a melhora das alterações hematológicas que cursam com o diagnóstico de AR sem sideroblastos em anel (D46.0), ARSA (D46.1) ou AR não especificada (D46.4), refratárias à eritropoetina.

A resposta terapêutica é avaliada conforme as alterações encontradas ao hemograma com contagem diferencial manual e ao mielograma, que devem ser repetidos a cada 15-30 dias (hemograma) e anualmente (mielograma).

13- MONITORIZAÇÃO E INTERRUÇÃO DO USO DA TALIDOMIDA

Indica-se a realização, a cada três meses, de hemograma com plaquetas e dosagem sérica de fosfatase alcalina e transferases/transaminases hepáticas. Sempre deve-se avaliar e monitorar a possibilidade de gravidez em mulheres férteis. Não há necessidade de outro controle laboratorial específico na ausência de achados clínicos. O aumento de transferases/transaminases hepáticas pode ocorrer em raros casos e, quando duas vezes acima do valor do limite superior de referência, a talidomida deve ser suspensa até a normalização do exame.

A conduta a ser adotada depende da alteração encontrada nos exames.

Deve-se suspender a talidomida e solicitar eletroneuromiografia nos casos em que houver surgimento de sintomas e sinais compatíveis com neuropatia periférica.

Caso se observe qualquer um dos critérios de exclusão (item 11, acima) durante o tratamento com talidomida, esta deve ser imediatamente suspensa.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

14- REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes de SMD classificada como AR sem sideroblastos em anel, ARSA ou AR não especificada devem ser atendidos em hospitais com serviço de hematologia, habilitados ou não em oncologia, e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

A talidomida é adquirida pelo Ministério da Saúde e dispensada por farmacêutico nas Unidades Públicas Dispensadoras de Talidomida credenciadas pela autoridade sanitária competente, conforme os artigos no. 11 e no. 30 da RDC no. 11/2011 da Anvisa. (16) Por isso, não pode ser liberado laudo de Solicitação/Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC) de quimioterapia antineoplásica, quando a talidomida é utilizada como monoterapia da SMD classificada como AR sem sideroblasto em anel, ARSA ou AR não especificada. Nesse caso, o atendimento ambulatorial pode ser ressarcido como consulta especializada.

Destaca-se que, segundo os artigos no. 14 e no. 15 da RDC no. 11/2011 da Anvisa (16), os usuários de talidomida deverão ser cadastrados pela Área de Assistência Farmacêutica das Secretarias Estaduais de Saúde, e o Ministério da Saúde manterá o Cadastro Nacional de Usuários do Medicamento à Base de Talidomida. Informações complementares estão disponíveis no endereço eletrônico www.saude.gov.br/cgafme.

Para prescrever medicamento a base de Talidomida, o médico deve ser cadastrado pela autoridade sanitária local e utilizar a Notificação de Receita de Talidomida (Anexo VI da RDC no. 11/2011 da Anvisa), obtida junto a esta autoridade. Conforme o artigo no. 27 da RDC, a prescrição para pacientes internados em estabelecimentos hospitalares deve ser realizada em mediante receita ou outro documento equivalente, subscrita em papel privativo do estabelecimento. Em ambos os casos, a prescrição deve ser acompanhada de termo de responsabilidade/esclarecimento.

Todos os demais requisitos estabelecidos na RDC 11/2011 da Anvisa devem ser seguidos pelos médicos e demais profissionais da saúde envolvidos no atendimento ao paciente. O acesso à legislação completa pode ser realizado por meio do *link*: <http://talidomida-anvisa.blogspot.com.br/>.

15- TERMO DE RESPONSABILIDADE E ESCLARECIMENTO

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

16- REFERÊNCIAS

- 1- DeAngelo DJ, Stone RM. Myelodysplastic Syndromes: Biology and Treatment. *In*: Hoffman, R. et al. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Churchill Livingstone: 2013, Chap. 59, pp. 882-903.
- 2- Faderl S, Kantarjian HM. Myelodysplastic Syndromes. *In*: VT de Vita Jr. et al. Cancer: Principles Practice of Oncology, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011, Chap. 135, pp. 1988-1996.
3. Lorand-Metze I. Síndromes Mielodisplásicas. *In*: AC Lopes et al. Tratado de Clínica Médica, Ed. Roca, 2006, Cap. 166, pp. 2039–2046.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

4. American Cancer Society. Myelodysplastic Syndromes. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003122-pdf.pdf>>. Acesso em 09 junho 2015.
5. National Cancer Institute. Myelodysplastic Syndromes Treatment—for health professionals. Disponível em: <http://www.cancer.gov/types/myeloproliferative/hp/myelodysplastic-treatment-pdq#cit/section_1.1>. Acesso em 09 junho 2015.
6. Brunning RD, Orazi A et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasmas, overview. *In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed SH Swerlow et al, Intern. Agency for Research on Cancer, Lyon, France: IARC Press; 2008, Chap.5, pp. 88-93.
7. Timothy JT, Chevassut and Ghulam JM. The Myelodysplastic Syndromes. *In: Hoffbrandt A, Catovsky D et al. In: Posgraduate haematology*. 6th ed. Blackwell Publishing Ltda: 2005, Chap. 28, pp. 503-529.
8. Magalhães SM, Lorand-Metze I. Síndromes Mielodisplásicas – Protocolo de exclusão. *Rev. Bras. Hematol. Hemot.* 2004; 26(4);263-267.
9. Garcia-Manero G, Kantarjian HM. New Investigational Strategies in Patients with Myelodysplastic Syndromes. *In: The Myelodysplastic Syndromes. Pathobiology and Clinical Management*. Edited by John M. Bennett: Marcel Dekker, Inc., 2002, Chap. 15. pp. 399-420.
10. Chu E, DeVita, Jr. VT. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2013. Jones & Bartlett Learning. Chapter 2, pp. 5-414.
11. Bouscary D, Legros L et al. A non-randomised dose-escalating phase II study of thalidomide for the treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndromes: the Thal-SMD-2000 trial of the Groupe Français des Myélodisplasies – *British Journal of Haematology*, vol 131(5), pp. 609-618, December 2005.
12. Tamburini J, Elie C et al. Effectiveness and tolerance of low to very low dose thalidomide in low-risk myelodysplastic syndromes – *Leukemia Research*, 4 (2009), pp. 547-550.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Talidomida. [Bula]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/bula_talidomida.pdf>. Acesso em 09 junho 2015.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Talidomida: orientação para o uso controlado/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 88p. :il.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS No. 298, de 21 de março de 2013. Anexo II – Mieloma Múltiplo. *Diário Oficial da União* no. 56, de 22 de março de 2013, seção 1. pp. 49-51.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada No. 11/2011. *Diário Oficial da União*, No. 57, de 24 de março de 2011, Seção 1, pp. 79 – 86.