

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA

Lissandra Dal Lago

**ESTUDO CLÍNICO DE FASE II E FARMACOCINÉTICO PARA O USO DE
TALIDOMIDA EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO**

Porto Alegre, 2002

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA

Lissandra Dal Lago

**ESTUDO CLÍNICO DE FASE II E FARMACOCINÉTICO PARA O USO DE
TALIDOMIDA EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL METÁSTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Ciências em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina: Gastroenterologia.

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Schwartzmann

Porto Alegre, 2002

Aos meus pais, Romi (in memoriam) e Osvaldo Dal Lago

Ao meu noivo, Alexandre

Ao meu irmão, Álisson, meu grande incentivador

***“Se cada dia cai
dentro de cada noite,
há um poço
onde a claridade está presa.***

***Há que sentar-se na beira
do poço da sombra
e pescar luz caída
com paciência.”***

Pablo Neruda

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Gilberto Schwartzmann, por ter aceitado ser meu orientador e por ter me propiciado excelente oportunidade de amadurecimento na atividade de pesquisa clínica em Oncologia.

Aos colegas de equipe, Ana Cristina Rodrigues, Anna Isabel Cancela, Keyla Tempel Jung, Luciane Pons Di Leone, Rosana Therezinha Rodrigues e Sabrina Fernandes, que me ensinaram que o trabalho multidisciplinar é essencial no atendimento dos pacientes de pesquisa clínica.

Ao amigo e Prof. Dr. Marc Richter, pelas contribuições e pelo companheirismo nos momentos finais deste trabalho.

Aos colegas oncologistas Alessandra Morelle, Daniela Lessa, Fabiana Viola, Jairo Lewgoy, José Zago Pulido, Sabina Aleixo, Márcio Costa, Rodrigo Ughini Vilarroel, pelo encaminhamento dos pacientes candidatos a este protocolo de pesquisa.

À Profa. Dra. Teresa Dalla Costa, pelas contribuições no estudo farmacocinético.

Ao Curso de Pós-graduação em Gastroenterologia da UFRGS, representado pelos Profs. Drs. João Carlos Prolla e Sérgio Gabriel da Silva Barros, pela excelente oportunidade e pelo incentivo à atividade de pesquisa e pós-graduação.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS	9
RESUMO.....	10
SUMMARY.....	11
1 INTRODUÇÃO	12
1.1 CÂNCER COLORRETAL	12
1.2 A ANGIOGÊNESE.....	15
1.3 A METODOLOGIA DE ESTUDO DE NOVAS DROGAS ANTICÂNCER.....	18
1.4 TALIDOMIDA.....	20
1.4.1 Experiência pré-clínica.....	21
1.4.2 Estudos de fase I	22
1.4.3 Estudos de fase II	23
1.4.4 Farmacocinética	29
1.4.5 Perfil de segurança.....	30
1.5 CONCLUSÃO	31
2 OBJETIVOS	32
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	32

2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	32
3	PACIENTES E MÉTODOS.....	33
3.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PACIENTES.....	33
3.2	PLANO DE TRATAMENTO.....	34
3.3	AVALIAÇÃO CLÍNICA	35
3.4	CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO	36
3.5	AVALIAÇÃO DE TOXICIDADES	39
3.6	FARMACOCINÉTICA.....	40
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
3.8	ÉTICA.....	41
4	RESULTADOS.....	43
4.1	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	43
4.2	EFEITOS COLATERAIS E MODIFICAÇÕES DE DOSE.....	44
4.3	EFICÁCIA	46
4.4	SOBREVIDA GLOBAL	49
4.5	FARMACOCINÉTICA.....	49
5	DISCUSSÃO	52
6	CONCLUSÕES	55
6.1	PRINCIPAIS	55
6.2	SECUNDÁRIAS.....	55
7	PERSPECTIVAS.....	56
	REFERÊNCIAS.....	57
	ANEXOS	64

LISTA DE ABREVIATURAS

BCNU	carmustina
bFGF	fator de crescimento básico do fibroblasto
CPT-11	irinotecano
CE	célula endotelial
CRF	formulário de relato de caso
CTC	Critérios de Toxicidade Comum
DE	doença estável
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IL-2	interleucina-2
IRB	Institutional Review Board
MBV	membrana basal vascular
MHC	complexo de histocompatibilidade principal
OMS	Organização Mundial da Saúde
PD	progressão de doença
RC	resposta completa
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
RNA _m	ácido ribonucléico mensageiro
RP	resposta parcial
TC	tomografia computadorizada
TNF-alfa	fator de necrose tumoral alfa
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
ULBRA	Universidade Luterana do Brasil
VEGF	fator de crescimento vascular endotelial

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição proporcional das principais causas de morte no Brasil – 1999	12
Figura 2 – Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2002, na população brasileira.....	13
Figura 3 – Angiogênese tumoral	16
Figura 4 – Estratégias da terapia antiangiogênica: 1) bloqueio dos fatores angiogênicos; 2) inibição do crescimento e migração da célula endotelial (CE); 3) supressão da síntese e degradação da membrana basal vascular (MBV) e da matriz extracelular.	17
Figura 5 – Principais etapas no desenvolvimento de novas drogas anticâncer	18
Figura 6 – Estrutura molecular da talidomida.....	21
Figura 7 – Parâmetro de avaliação antes do tratamento.....	35
Figura 8 – Parâmetro de avaliação durante o tratamento	36
Figura 9 – Avaliação da resposta global	38
Figura 10 – Reação maculo-papular na região axilar de paciente usando 200mg/dia de talidomida que não respondeu ao uso de antihistamínico .	46
Figura 11 – Perfil farmacocinético de quatro pacientes na dose de 200 mg/dia em modelo de compartimento único: a) paciente #2; b) paciente #10; c) paciente #14; d) paciente #15.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tratamento de primeira linha em câncer colorretal metastático	14
Tabela 2 – Estudos de fase II com talidomida.....	29
Tabela 3 – Respostas dos pacientes	41
Tabela 4 – Características dos pacientes	44
Tabela 5 – Efeitos colaterais relacionados a talidomida.....	45
Tabela 6 – Nível de dose e duração em semanas/ paciente.....	45
Tabela 7 – Parâmetros de avaliação.....	47
Tabela 8 – Sobrevida global dos pacientes incluídos no estudo	49
Tabela 9 – Parâmetros farmacocinéticos de quatro pacientes.....	50

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia, a segurança e a farmacocinética da talidomida nos pacientes com câncer colorretal metastático. Dezesete pacientes com adenocarcinoma colorretal metastático, previamente tratados com pelo menos um regime de quimioterapia, foram incluídos no estudo. Os pacientes eram inicialmente tratados com talidomida 200 mg/dia, com um aumento de dose de 200mg a cada duas semanas, até atingir a dose máxima de 800 mg/dia. Os pacientes eram reavaliados a cada duas semanas para toxicidade e a cada 8 semanas para taxa de resposta através de exames de imagem. A farmacocinética foi caracterizada em quatro pacientes no nível de dose de 200 mg/dia. Todos os dezessete pacientes incluídos foram avaliados no perfil de toxicidade e quatorze pacientes nos critérios de taxa de resposta. A talidomida foi bem tolerada, sendo os principais efeitos colaterais a sonolência, a tontura, a xerostomia e a constipação. Não houve nenhuma resposta objetiva ou doença estável após oito semanas de tratamento. A sobrevida global mediana foi de 3,6 meses. A talidomida é bem tolerada como agente único de tratamento, mas não demonstrou nenhuma atividade antitumoral em pacientes com câncer colorretal metastático, já tratados previamente com outro regime de quimioterapia. Apesar disto, futuros estudos com este agente em estágios iniciais desta neoplasia devem ser considerados, quando as propriedades antiangiogênicas desta droga poderão ser mais relevantes para a progressão da doença.

SUMMARY

Introduction: This study was designed to estimate the percentage of objective tumor responses, toxicity profile and obtain additional information about the plasma pharmacokinetics of thalidomide in patients with refractory and progressing metastatic colorectal cancer.

Study design: This phase II clinical trial was conducted according to the two-stage Simon method with the inclusion of consecutive patients. The study protocol was approved by the institutional review board (IRB) of the Academic Hospital (HCPA) of the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

Patients and Methods: Seventeen patients with previously treated, refractory progressive metastatic colorectal cancer were eligible. Six patients had prior radiotherapy. The patients had a median of one previous chemotherapy regimen. Patients were initially treated with 200 mg/day of thalidomide with an increase in dose by 200 mg/day every 2 weeks until a final daily dose of 800 mg/day was achieved. Patients were evaluated every 8 weeks for response by radiographic criteria. Plasma pharmacokinetics studies were performed in four patients at 200mg level during the first 24 hours.

Main outcome measures and Results: A total of 17 patients were accrued, all of them being evaluable for toxicity and 14 for response. Thalidomide was well tolerated, with constipation, somnolence, dizziness and dry mouth being the major toxicities. There were no objective response or stable disease. The median survival was 3.6 months. Single-agent thalidomide is a generally well-tolerated drug that showed no antitumor activity in patients with advanced pretreated metastatic colorectal cancer. Although thalidomide did not show antitumor activity in this patient sample, future studies of this agent in patients at initial stages of the disease (when its antiangiogenic properties may be more relevant to disease progression) could be considered.

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER COLORRETAL

Segundo os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer atinge pelo menos 9 milhões de pessoas anualmente, levando ao óbito 5 milhões, caracterizando-se atualmente, como terceira causa de morte no Brasil, subsequente às doenças cardiovasculares e causas externas¹ (Figura 1).

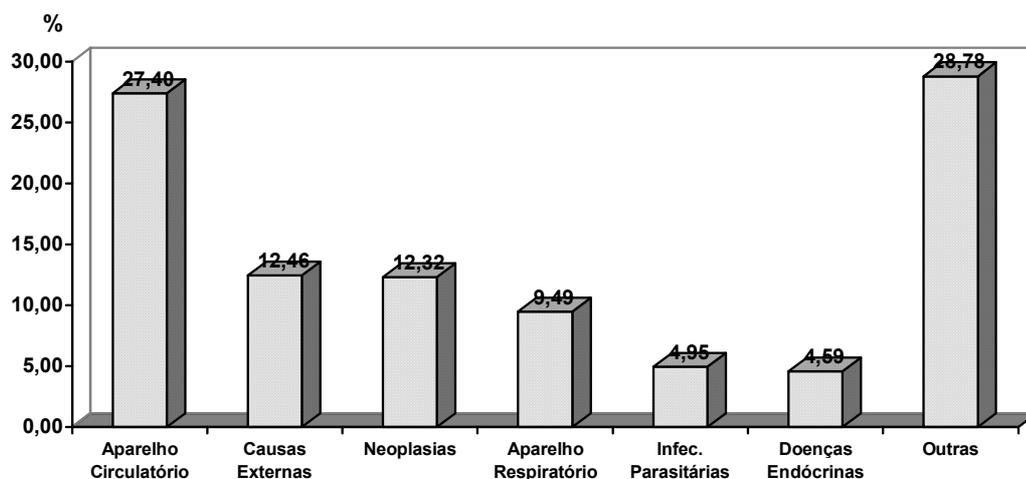


Figura 1 – Distribuição proporcional das principais causas de morte no Brasil – 1999

Fonte: Ministério da Saúde - DataSus, SIM

A estimativa de mortalidade por câncer colorretal, em 2002, é de 1315 óbitos, perfazendo a quinta causa de mortalidade por câncer no país. O câncer colorretal é a sexta causa mais comum de câncer (Figura 2). As maiores incidências encontram-se nos estados do Sul e Sudeste, onde chegam a atingir 21 casos/100.000 habitantes¹.

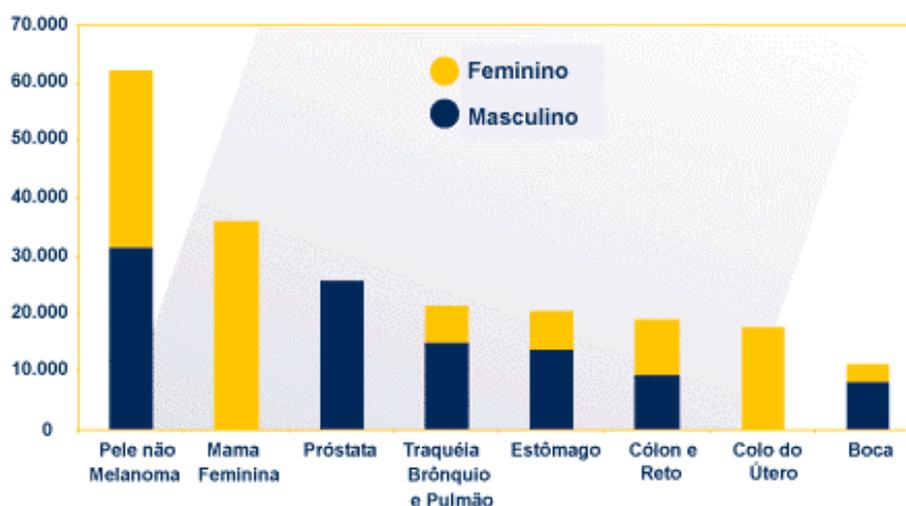


Figura 2 – Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2002, na população brasileira

Fonte: INCA/MS

Através desses dados, vê-se que se trata de uma causa significativa de mortalidade no país. Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento desta neoplasia, destacam-se principalmente a dieta rica em gorduras e pobre em fibras e a história familiar. Os métodos de rastreamento se dão pela pesquisa de sangue oculto nas fezes, toque retal e retossigmoidoscopia. O quadro clínico inclui alteração do hábito intestinal, do calibre das fezes, anemia e, também, pode se apresentar como abdômen agudo obstrutivo. Frequentemente, os cânceres de cólon e reto são neoplasias curáveis quando localizadas no seu sítio primário, sendo a cirurgia a principal forma de tratamento. O prognóstico está claramente relacionado ao grau de

penetração do tumor na parede intestinal e ao envolvimento nodal, determinando a necessidade da realização do tratamento complementar, com quimioterapia e/ou radioterapia adjuvantes quando se trata do estágio Dukes C. O antígeno carcinoembrionário é uma glicoproteína que serve como marcador de mau prognóstico quando presente em níveis elevados pré-tratamento e é utilizada junto com outros exames para a monitorização de recorrência e resposta ao tratamento quimioterápico².

Na doença que se apresenta de forma avançada, a maioria dos óbitos não ocorrem devido ao tumor primário, e sim às metástases, sendo os sítios mais comuns o fígado, a superfície peritoneal, os linfonodos abdominais e o pulmão³. A morte é comumente precedida por um período de vários meses (em média 1 ano) quando pode-se considerar estratégias de tratamento para alívio de sintomas e para prolongar a sobrevida^{5,6}.

O câncer colorretal estágio IV denota metástases à distância. As abordagens loco-regionais para o tratamento das metástases hepáticas incluem ressecção (até 3 lesões) e quimioterapia ou embolização local com sobrevida em 5 anos de 20-40%. As metástases pulmonares em número restrito também podem ser consideradas para ressecção. Nas demais situações, a quimioterapia é utilizada como método de tratamento paliativo, com o objetivo de aumentar a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Os tratamentos são baseados no uso de derivados das fluoropirimidinas, principalmente o 5-fluorouracil (5-FU) com ácido folínico (AF) e outros agentes, como o irinotecan (CPT-11) e a oxaliplatina que, também já foram incorporados ao arsenal terapêutico³ (Tabela 1).

Tabela 1
Tratamento de primeira linha em câncer colorretal metastático⁴

	Esquema de tratamento	Taxa de resposta (%)	Sobrevida livre de progressão (meses)	Sobrevida global (meses)
Douillard, 2000	5-FU/AF/irinotecano	41	6,7	17,4
Saltz, 2000	5-FU/AF/irinotecano	39	7,0	14,8
De Gramont, 2000	5-FU/AF/oxaliplatina	51	9,0	16,2
Giachetti, 2000	5-FU/AF/oxaliplatina	53	8,7	19,4

1.2 A ANGIOGÊNESE

A formação de novos capilares sanguíneos é um processo essencial no crescimento tumoral e de suas metástases. Em 1983, foi demonstrado que a terapia antiangiogênica trazia involução dos vasos sanguíneos e regressão de tumores em animais. Assim, a angiogênese foi identificada como um novo alvo para a terapia anticâncer. A teoria propõe que as células endoteliais e as tumorais formam um ecossistema integrado, sendo que as células endoteliais possuem o potencial de troca de um estado de repouso para uma fase de crescimento rápido (fenótipo angiogênico) através do estímulo químico de células tumorais. A neovascularização permite o crescimento tumoral rápido por meio da troca de nutrientes e oxigênio com o tumor. Este último, sendo vascularizado, também recebe estímulos parácrinos das células endoteliais, os fatores de crescimento² (Figura 3).

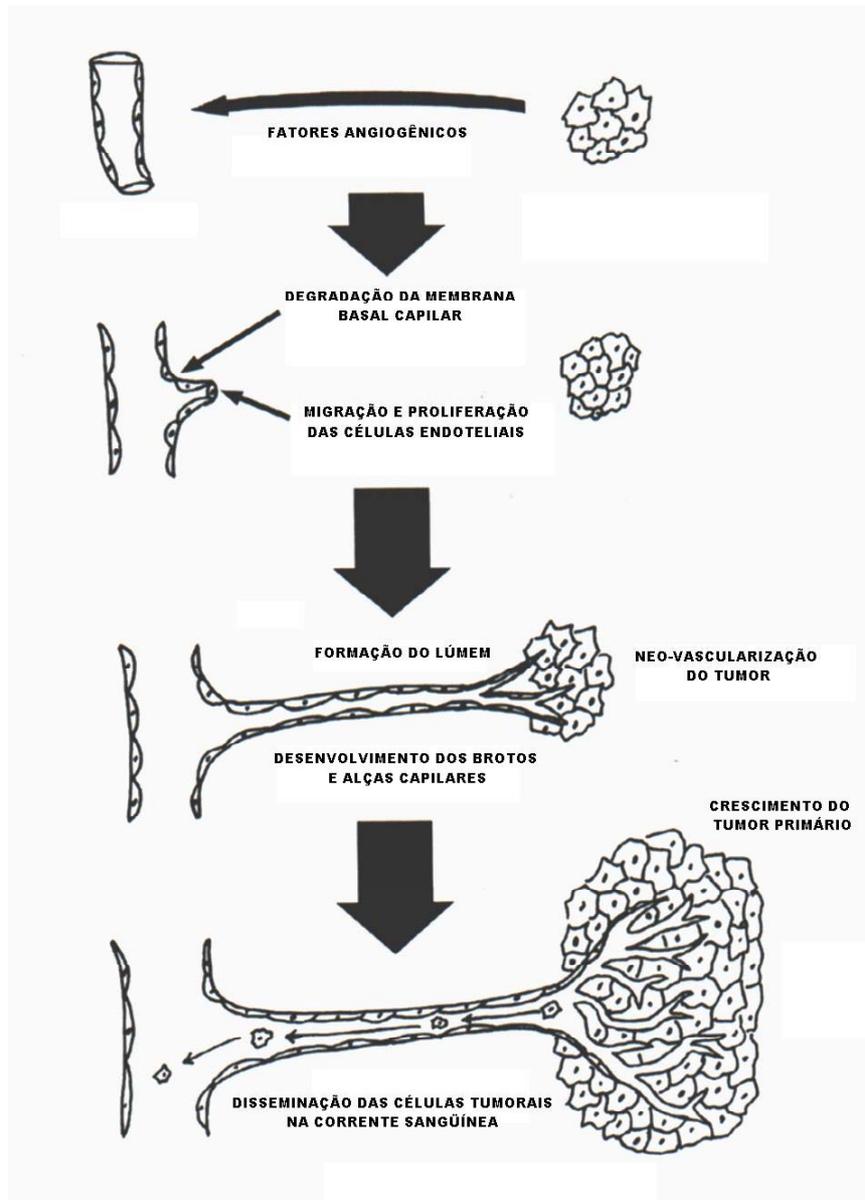


Figura 3 – Angiogênese tumoral

Fonte: Adaptado de Abeloff et al.², p.244

Vários estimuladores e inibidores da angiogênese foram identificados. A talidomida é um inibidor da angiogênese, que interfere no crescimento das células endoteliais, na sua migração e formação de túbulos². Estudos indicam que a talidomida e seu análogo diminuem a expressão das subunidades de betaintegrinas (principalmente $\beta 2$ e $\beta 3$) dos leucócitos. Sendo estas essenciais na mediação da

adesão leucocitária ao endotélio, sugere-se que a talidomida iniba a migração celular e, por isso, tenha um efeito antiinflamatório, antiangiogênico e teratogênico⁷ (Figura 4).

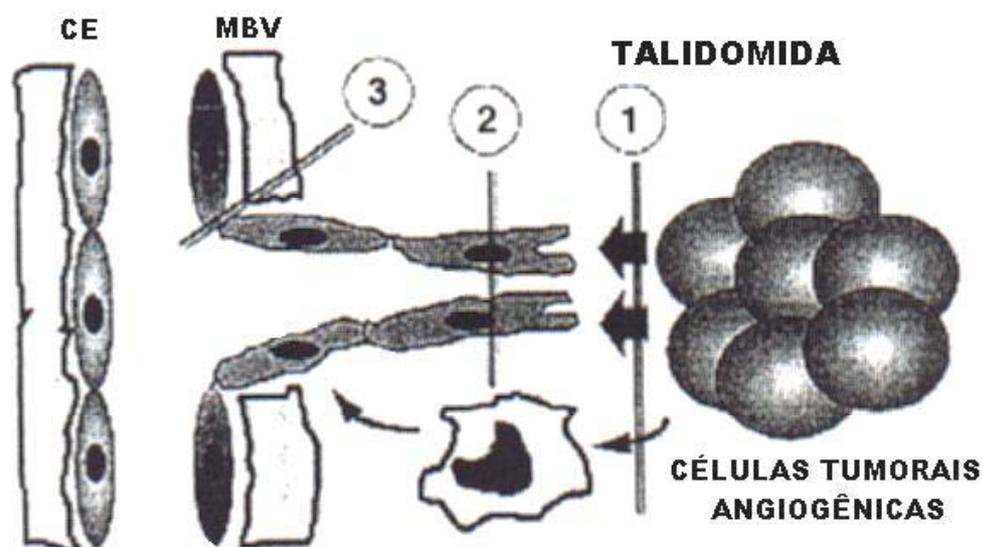


Figura 4 – Estratégias da terapia antiangiogênica: 1) bloqueio dos fatores angiogênicos; 2) inibição do crescimento e migração da célula endotelial (CE); 3) supressão da síntese e degradação da membrana basal vascular (MBV) e da matriz extracelular.

Fonte: Adaptado de Abellof et al.², p.245

Desde a demonstração de Folkman et al.⁷ em 1971 que o crescimento tumoral é angiogênese-dependente a partir do isolamento do fator de angiogênese tumoral, o papel da angiogênese no crescimento do tumor primário e metastático e sua associação com metástases hematogênicas e sobrevida tem sido extensamente pesquisados – principalmente no carcinoma de mama – com a maioria dos estudos publicados demonstrando associação estatisticamente significativa de maior vascularização e pior prognóstico⁹⁻¹¹. A maior parte dos estudos morfológicos tem indicado o valor prognóstico da angiogênese em tumores do pulmão, do trato gastrointestinal e genitourinário¹²⁻¹⁴. O papel da angiogênese no câncer colorretal

avançado tem sido investigado através de estudos retrospectivos (na maioria dos casos) e prospectivos, apresentando uma associação significativa entre a elevada contagem microvascular e a maior incidência de metástases hematogênicas e redução da sobrevida¹⁵⁻²¹.

1.3 A METODOLOGIA DE ESTUDO DE NOVAS DROGAS ANTICÂNCER

As drogas anticâncer são, via de regra, desenvolvidas em várias etapas, as quais iniciam com a identificação de um composto de interesse (aquisição) e a realização de estudos *in vitro* e em animais que possam estimar o seu potencial efeito antitumoral. Uma vez confirmado o interesse no novo composto, é iniciado o processo de elaboração de uma formulação farmacêutica adequada para o uso em seres humanos e a produção do composto em maior escala, de modo a viabilizar a realização de estudos toxicológicos e farmacológicos em animais²³⁻²⁴.

Etapas pré-clínicas	Aquisição Testes de atividade (triagem) - <i>In vitro</i> - <i>In vivo</i> Produção em maior escala Formulação Estudos toxicológicos/farmacológicos em animais
Etapas clínicas	Estudos de fase I/ farmacocinética Estudos de fase II Estudos de fase III Estudos de fase IV

Figura 5 – Principais etapas no desenvolvimento de novas drogas anticâncer

Uma vez definida a segurança do novo composto em modelos animais e uma dose recomendável para o início de estudos em seres humanos, passa-se à fase de estudos clínicos, estes, com novos compostos anticâncer, envolvem várias etapas, denominadas estudos de fases I, II, III, IV²⁵⁻²⁷.

Na fase I, estima-se principalmente o perfil de toxicidade do novo composto e é determinado um nível de dose seguro para estudos clínicos subsequentes²⁸⁻²⁹. Sempre que possível, são obtidas informações quanto ao comportamento farmacocinético do novo agente no homem e a ocorrência de efeitos antitumorais. Nesta fase, pacientes com câncer recebem a droga experimental pela primeira vez ou uma nova maneira de administração ou combinação é estudada. Podem ser incluídos pacientes com diferentes tipos de câncer, desde que estejam em estádios avançados e em progressão clínica, e que já tenham sido tentadas as formas de tratamento convencional da doença.

O desenho padrão dos estudos de fase I utiliza grupos de inclusão consecutiva, a intervalos de pelo menos 1 semana, contendo de 3 a 5 pacientes por nível de dose, iniciando-se com uma dose baixa e segura definida em estudos toxicológicos em animais, a qual é escalonada em grupos subsequentes de pacientes para doses mais elevadas, até que sejam definidas a dose máxima tolerável (DMT) e as toxicidades limitantes da dose (TLD)^{26,30-33}.

A partir deste processo, identifica-se a dose recomendada para os estudos de fase II. Em fase I, podem ser incluídos pacientes com ou sem tumor mensurável, uma vez que a determinação de atividade antitumoral não constitui o objetivo central desta fase de estudo.

Em fase II, a dose recomendada é estudada em grupos de pacientes com tumores específicos e que possuam lesões mensuráveis de forma objetiva. Dessa maneira, pode-se avaliar os índices de respostas tumorais objetivas do novo composto à luz dos efeitos adversos produzidos. As informações sobre a toxicidade também são um componente importante desses estudos. Os estudos de fase II são, via de regra, não-randomizados e com a inclusão de pacientes de forma consecutiva, utilizando-se regras estatísticas de modo a estimar o potencial do novo composto ou combinação de produzirem respostas tumorais objetivas com o menor número de pacientes possível^{26,34}.

É fundamental que não seja incluído um número excessivo de pacientes em estudos com drogas ineficazes. Observando-se uma atividade antitumoral significativa e/ou um perfil de toxicidade de interesse, será decidido por manter o

desenvolvimento clínico deste composto ou combinação, estendendo a um número maior de pacientes e talvez, após, prosseguir com estudos de fase III^{34-36,80}.

Os estudos de fase III têm como objetivo comparar o tratamento convencional utilizado em um tumor específico com uma nova substituição, incluindo o novo composto ou combinação. Para tal, utiliza-se um desenho de estudo prospectivo e randomizado, no qual um número suficiente de pacientes é incluído no braço de tratamento convencional (grupo-controle), e este é comparado ao braço contendo o novo composto em adição ou substituição a uma das drogas utilizadas no esquema convencional^{24,31-32}.

Uma vez demonstradas as vantagens em eficácia e/ou toxicidade com o braço experimental, esta experiência é estendida a um número maior de pacientes através de estudos de fase IV. Nesta etapa, a eficácia do novo composto é avaliada em um número elevado de pacientes e com seguimento de longo tempo, geralmente já durante a fase de comercialização e uso em larga escala. Com isto, pode-se estimar com maior precisão o real valor do novo composto no contexto geral de tratamento, sobretudo em relação aos seus efeitos colaterais menos comuns ou dependentes de uma exposição prolongada^{24,27}.

1.4 TALIDOMIDA

A talidomida foi introduzida na Europa, em 1954, como um agente sedativo/hipnótico e era utilizada para o alívio da náusea na gestação²¹. Em 1960, começaram a surgir relatos de neuropatia periférica pelo uso crônico da talidomida. Logo, apareceram evidências de malformações de membros (focomelia) e de órgãos internos associados com o uso materno da talidomida. Sendo assim, em 1961, a talidomida foi retirada do mercado europeu e nunca chegou a ser comercializada nos EUA³⁷⁻³⁸.

A talidomida, ou 2-ftalimidoglutarimida, é um derivado do ácido glutâmico que está quimicamente relacionado à bemegrída e glutetimida. Ela possui 2 anéis: a ftalimida do lado esquerdo e a glutarimida do lado direito (Figura 6). A talidomida

existe sob a forma de isômeros ativos L e R e como inativa racêmica, esta usada clinicamente³⁹.

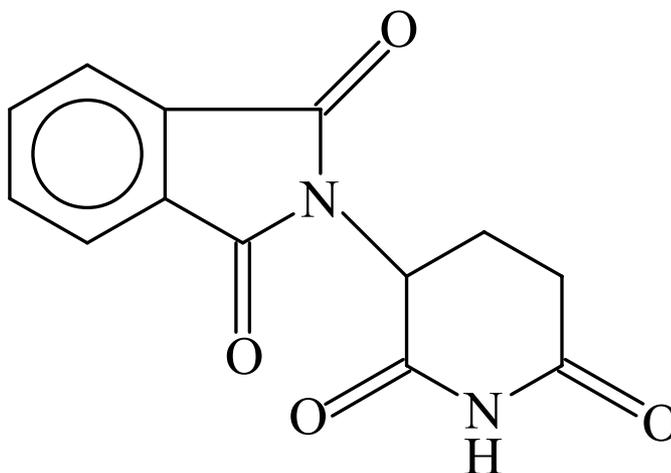


Figura 6 – Estrutura molecular da talidomida

O mecanismo de ação da talidomida é complexo e não completamente esclarecido. O mecanismo mais frequentemente citado é a inibição do fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa). A talidomida reduz a produção de TNF alfa através do aumento da degradação de seu RNAm⁴⁰. Além disso, a talidomida produz uma variedade de outros efeitos no sistema imune, incluindo a inibição de moléculas de adesão e antígenos de MHC nas células endoteliais e epidérmicas, reduzindo as células T-auxiliadoras circulantes, aumentando as células T-supressoras e modificando os receptores de integrinas da superfície celular^{39,41}.

1.4.1 Experiência pré-clínica

Poucos dados pré-clínicos foram publicados a respeito da atividade antiangiogênica da talidomida⁴². A monoterapia com talidomida falhou em suprimir o crescimento tumoral em um modelo de câncer de cólon em ratos⁴³. Mas, há uma descoberta recente de que a talidomida deve ser ativada via metabolismo hepático

para exercer a sua atividade antiangiogênica, e que este metabólito ativo pode ser formado em seres humanos e coelhos, mas não em roedores ⁴⁴.

O ressurgimento do interesse pelo uso da talidomida na Oncologia ocorreu quando alguns autores demonstraram a capacidade da talidomida, por via oral, inibir a angiogênese induzida pelo fator de crescimento básico do fibroblasto (bFGF) e do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) num modelo experimental de córnea de coelho, ambos fatores estimuladores da angiogênese tumoral. O experimento com os análogos da talidomida demonstraram que a inibição da angiogênese correlacionava-se com a teratogenicidade, mas não se correlacionava com as propriedades imunossupressoras ou sedativas destes compostos ⁴⁵⁻⁴⁶.

1.4.2 Estudos de fase I

Um estudo de fase I, publicado por Nguyen et al.⁴², com 7 pacientes com câncer de mama metastático, usando talidomida 100 a 300mg por 4 semanas combinadas com quimioterapia (ciclofosfamida, adriamicina e 5-fluorouracil), mostrou que a droga foi bem tolerada. Um paciente que usava 100mg/d desenvolveu *rash* cutâneo e outro teve piora da constipação, ambos requerendo suspensão do tratamento. Três pacientes tiveram respostas parciais, 1 doença estável, 2 progrediram e 1 perdeu o seguimento após o *rash* cutâneo. Devido ao tempo curto de seguimento (1-6 meses) e ao número limitado de pacientes, não foi possível avaliar adequadamente as taxas de resposta.

Hwu e colaboradores⁴⁷ publicaram um estudo de fase I com temozolomida e talidomida no tratamento do melanoma metastático. A talidomida foi administrada em doses de 200mg a 400mg diariamente (pacientes idosos receberam no máximo 250mg/d). A temozolomida foi administrada em 4 níveis de dose. Doze pacientes virgens de tratamento foram tratados, não houve toxicidades graus 3 ou 4. As toxicidades grau 2 atribuídas a talidomida, foram neuropatia, constipação, pele seca, náusea, vômito e cefaléia. Nove pacientes foram avaliados para resposta: um com resposta parcial, 3 com resposta mínima, 1 com resposta mista, 2 com doença estável e 2 com progressão de doença.

Dados preliminares do uso de talidomida em 12 pacientes com câncer de próstata metastático foram publicados⁴⁸. O tratamento foi utilizado em pacientes que falharam a terapêutica hormonal. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, um recebendo 200 mg/d e o outro alcançando 1200 mg/d, então dois pacientes tiveram toxicidade grau 3 (neuromotora e constipação), quatro pacientes (2 em cada grupo) tiveram 20-37% de declínio no PSA e seis pacientes apresentaram progressão de doença.

Outro estudo de fase I em sarcoma de Kaposi, publicado por Politi e colaboradores⁴⁹, tinha 12 pacientes, que foram divididos em 4 grupos de 3 pacientes, que receberam 200, 300, 400 e 600mg/d de talidomida. A toxicidade mais comum foi a sonolência em 2 de 3 pacientes que recebiam 600mg/d. Outras toxicidades foram *rash* cutâneo, febre, secura boca, cefaléia e parestesia. Foram detectadas 2 respostas parciais (nos grupos de 200 e 400mg/d) e 7 pacientes tiveram doença estável (2 dos três primeiros grupos e 1 do último grupo). O tempo médio de progressão foi de 4 meses e a sobrevida variou de 4 a 18 meses.

1.4.3 Estudos de fase II

Há vários estudos de fase II publicados com o uso de talidomida. Um deles, publicado por Baidas e colaboradores⁵⁰, com talidomida como droga única para câncer de mama metastático já tratados previamente com quimioterapia, incluiu 28 pacientes (37), que foram randomizadas em 2 grupos de 14 pacientes para receber 200mg/d ou 800 a 1200mg/d. No primeiro grupo, 12 pacientes tiveram progressão de doença e 2 tiveram doença estável em 8 semanas de tratamento, das quais uma foi retirada do estudo na semana 11, devido à neuropatia grau 3 e outra teve doença progressiva na semana 16. No outro grupo, 13 pacientes progrediram até a semana 8 de tratamento e uma recusou-se a continuar. Neste último grupo, a dose foi reduzida a 600mg em 5 pacientes e para 400mg em 2 pacientes, devido à sonolência. Outros efeitos adversos incluíram constipação, fadiga, xerostomia, tonturas, náusea, anorexia, arritmia, cefaléia, *rash* cutâneo, hipotensão e neutropenia, mas sem necessidade de alteração de dose. A avaliação dos níveis de fatores angiogênicos (bFGF, VEGF e TNF alfa) durante o tratamento foi prejudicada pela ausência de atividade da talidomida nestes pacientes.

Em relação a tumores de SNC, uma publicação recente de Fine e colaboradores⁵¹ estudou 36 pacientes com diagnóstico histológico de glioma misto anaplásico, astrocitoma ou glioblastoma multiforme, recorrentes após radioterapia com ou sem quimioterapia prévias, cuja dose variou de 800 a 1200mg/d. Houve 2 respostas parciais (6%), 2 respostas mínimas (6%) e 12 pacientes com doença estável (33%). Cinco pacientes receberam menos de 3 semanas de tratamento devido a efeitos colaterais e não foram avaliados. Oito pacientes tiveram sobrevida por mais de um ano após o início da talidomida, embora com progressão tumoral. As principais toxicidades foram constipação e sedação, e um paciente teve neuropatia grau 2 após 1 ano de tratamento. Os níveis de fatores angiogênicos foram avaliados em 16 pacientes, sendo que os níveis de VEGF não se correlacionaram com as respostas clínicas, enquanto os de bFGF correlacionaram-se com as respostas ou progressão clínica tumoral. O mesmo grupo⁵² publicou um estudo de fase II com talidomida e BCNU para gliomas de alto grau recorrentes. A talidomida foi iniciada na dose de 800mg/dia por 2 semanas e seguida pela administração concomitante de BCNU (200mg/m² a cada 6 semanas), sendo então a dose de talidomida aumentada para 1200mg/dia. Neste estudo, quarenta pacientes foram incluídos. Trinta e nove pacientes foram avaliados para toxicidades e 38 pacientes para resposta, o tratamento combinado foi bem tolerado, sendo que neutropenia grau 4 foi vista em 5 pacientes e trombocitopenia grau 3 em 2 pacientes, por sua vez, onze pacientes tiveram trombose venosa profunda, outras toxicidades foram *rash* cutâneo e sonolência. Um paciente atingiu resposta completa, 4 pacientes atingiram resposta parcial, um paciente resposta mínima e 16 pacientes tiveram doença estável. A combinação de drogas foi segura, bem tolerada e resultou em taxas de resposta e sobrevida superior aos dados dos agentes usados isoladamente.

Dois estudos avaliaram o papel da talidomida no sarcoma de Kaposi. Um deles publicado por Bower e colaboradores⁵³, com 17 homens que foram tratados com 200mg/d de talidomida por 2 meses. Destes, 5 logo interromperam o uso da droga por efeitos colaterais (*rash* cutâneo e síndrome de Raynaud), 2 não foram avaliados por progressão e má aderência. Dos 11 restantes, 5 (45%) tiveram resposta parcial e 2 (18%) apresentaram doença estável. Outro estudo com 20 pacientes com sarcoma de Kaposi, publicado por Little e colaboradores⁵⁴, utilizou 200 a 1000mg/d de talidomida por até um ano e mostrou que a sonolência e a depressão foram as

toxicidades mais frequentes (em 9 e 7 pacientes respectivamente). Oito (47%) tiveram resposta parcial e 2 tiveram doença estável. A duração média do tratamento foi de 6,3 meses, com a dose média de 500mg/d e o tempo médio para progressão foi de 7,3 meses.

Um estudo de fase II, publicado por Tseng e colaboradores⁵⁵, avaliou o uso da talidomida para carcinoma epidermóide metastático ou recorrente de cabeça e pescoço. Foram 17 pacientes que receberam de 200 a 1000 mg/d, sendo que 16 (94%) mostraram progressão de doença e um não pode ser avaliado devido à morte precoce. A talidomida foi bem tolerada, sem toxicidades grau 3 ou 4.

Foram publicados 5 estudos com o uso da talidomida para câncer renal metastático. Um deles, publicado por Minor e colaboradores⁵⁶, com 15 pacientes tratados com dose de 200 a 1200 mg/d, sendo que 12 pacientes foram avaliados após mais de 4 semanas de tratamento. Destes, um teve resposta parcial e um mínima, 3 tiveram doença estável e 7 pacientes progressão. As toxicidades mais comuns foram sonolência e constipação. Outro estudo de fase II, publicado por Vuky e colaboradores⁵⁷, com 26 pacientes tratados com talidomida de 200mg a 800mg/dia, não descreveu nenhuma resposta completa ou parcial foi observada em 25 pacientes avaliados, sendo que três pacientes permanecem em tratamento e estão com doença estável. As principais toxicidades foram neurológicas e dispnéia. Outro estudo de Novik e colaboradores⁵⁸ incluiu 27 pacientes com doença refratária, com dose máxima tolerada de 1000mg/d (iniciando com 100mg/d). Três pacientes interromperam o tratamento devido à toxicidades grau 2-3 (constipação, *rash* e sonolência), dois tiveram trombose venosa profunda. Nenhuma resposta objetiva foi observada. Sete pacientes tiveram doença estável (duração média de 4,5 meses). Em outro estudo, Li e colaboradores⁵⁹ avaliaram o uso de talidomida para pacientes com carcinoma de células renais após progressão com IL-2. A dose variou entre 200mg a 1200mg/dia. Trinta e quatro pacientes foram avaliados para toxicidades. Dois pacientes tiveram resposta parcial e 32% doença estável. As principais toxicidades foram parestesia, sedação, anemia, fadiga e constipação. Outro estudo de fase II, Escudier e colaboradores⁶⁰, avaliou 33 pacientes que receberam entre 400mg e 1200mg/d. Houve 11 casos de doença estável e 22 casos de progressão de doença. As toxicidades mais comuns foram fadiga, constipação e letargia. Foram

observadas neuropatia severa em 6/20 pacientes em 6 meses de tratamento e trombose venosa profunda em 9 pacientes. E, finalmente, Nathan e colaboradores⁶¹ avaliaram o uso da talidomida com IF alfa no câncer renal metastático. Este estudo foi fechado após inclusão de 13 pacientes devido a problemas de toxicidade. Os pacientes receberam uma dose inicial de IF alfa de 4.5 mi e após 9mi SC 3x/semana, duas semanas após, foi iniciada a talidomida, escalonada mensalmente, partindo da dose de 100mg/d até 400mg/d. Não foi observada nenhuma resposta objetiva. A principal toxicidade foi neurológica, com distúrbios visuais e sintomas epileptiformes.

Também está em andamento um estudo de fase II de Patt e colaboradores⁶¹ em pacientes com carcinoma hepatocelular irresssecável, com dose de 400 a 1000 mg/d em 21 pacientes já avaliados, com 5% de respostas parciais, 5% de respostas mínimas e 48% de doenças estáveis. As respostas foram associadas com decréscimos leves da alfa fetoproteína (até 25%) e as principais toxicidades foram sonolência em todos os pacientes e *rash* cutâneo em 20% dos casos. Outro estudo de fase II, de Kong e colaboradores⁶³, avaliou 23 pacientes com carcinoma hepatocelular irresssecável que receberam uma dose média de 300mg de talidomida. As toxicidades limitantes no escalonamento das doses foram fadiga, sonolência, *rash* cutâneo, prurido e constipação. As respostas foram avaliadas em 11 pacientes até o momento, sendo uma resposta parcial, 4 pacientes com doença estável e 6 pacientes com progressão de doença. A resposta parcial foi mantida por 24 meses e estava associada com queda pronunciada dos níveis de alfa fetoproteína.

Um estudo de fase II de Eisen e colaboradores⁶⁴ apurou o uso de talidomida, em baixas doses (100mg/d), em 66 pacientes com diversos tipos de neoplasias malignas avançadas até a progressão ou toxicidade inaceitável (19 com câncer de ovário, 18 com câncer de rim, 17 com melanoma, 12 com câncer de mama). Três de 18 pacientes com câncer de rim mostraram respostas parciais e 3 pacientes tiveram doença estável até 6 meses de tratamento. Embora outras respostas objetivas não tenham sido documentadas, houve melhora significativa do sono e do apetite nos pacientes. Níveis mais elevados de bFGF, VEGF e TNF alfa foram associados com progressão de doença. A droga foi bem tolerada, sem toxicidades grau 3 e 4. Os resultados mostraram-se promissores em relação ao câncer de rim.

Está sendo conduzido um estudo de fase I/II de Marx e colaboradores⁶⁵ com o uso da talidomida no tratamento de tumores avançados de SNC, melanoma, mama, cólon, mesotelioma e rim. Foram publicadas as respostas para 33 pacientes e os dados de toxicidade para 45 pacientes. A talidomida foi iniciada com uma dose de 100 mg/d, com aumento gradual até 500 mg/d. Não ocorreram respostas completas, houve 2 (6%) respostas parciais (pacientes com glioblastoma) e 30% dos casos tiveram doença estável, embora a duração não tenha sido referida. A talidomida foi bem tolerada, sem toxicidades grau 4. Os efeitos colaterais mais comuns foram a sonolência e a fadiga.

Há um estudo piloto em andamento que associa a talidomida com quimioterapia (paclitaxel e carboplatina) para câncer avançado de pulmão de células não pequenas⁶⁶, onde 9 pacientes foram incluídos. Os efeitos colaterais mais frequentes foram fadiga, constipação, mialgia e neuropatia, nenhuma grau 4. A dose máxima tolerada foi de 700 mg/d. Nove pacientes apresentam doença estável (2 deles após 4 ciclos e 2 após 2 ciclos) e um paciente progrediu após 3 ciclos de tratamento.

Até o momento, os melhores resultados da atividade antiangiogênica da talidomida envolve pacientes com mieloma múltiplo refratário de alto risco. Um estudo de Singhal e colaboradores⁶⁷ envolveu 89 pacientes que receberam dose escalonada de 200 a 800 mg/d de talidomida. Dos pacientes, 78% receberam a última terapia há mais de 24 meses, 84% tiveram um transplante autólogo, 63% fizeram múltiplos transplantes, 66% tinham alterações citogenéticas associadas com prognóstico ruim e todos os pacientes apresentavam doença em progressão antes do início do tratamento com talidomida. A duração média do tratamento foi de 52 dias com 80% recebendo pelo menos 4 semanas. Dez pacientes (11%) tiveram uma taxa de resposta maior de 75%, 8 pacientes entre 51-75% e 12 (14%) entre 21-50%. Logo, a citorredução média entre os 30 pacientes que responderam foi de 61%, sendo que o tempo médio de resposta variou entre 20-35 dias. Em 75% dos pacientes, os maiores efeitos adversos foram neurológicos (sonolência, tontura, confusão tremores, parestesias), em 66%, foram gastrointestinais (constipação, náusea, vômitos e estomatite) e, em 60%, foram constitucionais (astenia, perda de peso e febre). A talidomida foi descontinuada em 8 pacientes devido à toxicidade acentuada. Em razão à boa atividade detectada nestes pacientes, está sendo

realizado um outro estudo, por Barlogie e colaboradores⁶⁸, que avalia o uso da talidomida em combinação com quimioterapia (dexametasona, cisplatina, etoposide, doxorrubicina e ciclofosfamida), em pacientes com leucemia de células plasmáticas e mieloma múltiplo. Dados preliminares com 10 pacientes foram publicados, destes, 5 foram avaliados, 3 com resposta completa após um único ciclo de 21 dias (um deles tinha uma leucemia primária refratária e 2 tinham uma recidiva fulminante após o transplante autólogo). O quarto paciente tinha redução das lesões pela ressonância magnética e o quinto teve resolução da plasmocitose medular. Todos os 5 pacientes tinham anormalidades do cromossomo 13.

Outro estudo de fase II, publicado por Rajkumar e colaboradores⁶⁹, com talidomida para mieloma múltiplo previamente não tratado, de evolução lenta ou recidivado, com inclusão de 84 pacientes, 42 sem tratamento prévio, 26 com mieloma múltiplo ativo e 16 com mieloma de evolução lenta. Os pacientes não tratados previamente receberam dexametasona associada à 200mg/d de talidomida e os demais receberam doses escalonadas de 200mg a 800mg/d. A resposta foi definida como um decréscimo de proteína monoclonal da urina e sérica de pelo menos 50%. A resposta ocorreu em 76% dos pacientes não tratados, em 38% dos pacientes com mieloma de evolução lenta e em 33% dos pacientes com mieloma múltiplo recidivado. As maiores toxicidades foram *rash* cutâneo, sedação, neuropatia, sonolência, síncope e neutropenia.

Tabela 2
Estudos de fase II com talidomida

Autor	n	Sítio	Tratamento	RP	DE	PD	RC
Baidas, 2000	28	Mama	Talidomida	-	2	25	-
Fine, 2000	36	SNC	Talidomida	4	12	20	-
Fine, 2001	38	SNC	Talidomida e BCNU	5	16	16	1
Bower, 1997	11	Kaposi	Talidomida	5	2	4	-
Little, 2000	16	Kaposi	Talidomida	8	2	6	-
Tseng, 2000	17	Cabeça e pescoço	Talidomida	-	-	16	-
Minor, 2000	15	Rim	Talidomida	2	3	7	-
Vuky, 2001	26	Rim	Talidomida	-	3	22	-
Novik, 2001	27	Rim	Talidomida	-	7	17	-
Li, 2001	34	Rim	Talidomida	2	10	22	-
Escudier, 2001	33	Rim	Talidomida	-	11	22	-
Nathan, 2001	13	Rim	Talidomida e IF-alfa	-	-	13	-
Patt, 2000	21	Fígado	Talidomida	2	10	9	-
Kong, 2001	11	Fígado	Talidomida	1	4	6	-
Eisen, 2000	66	Tumores sólidos	Talidomida	3	3	60	-
Marx, 1999	33	Tumores sólidos	Talidomida	2	11	20	-
Merchant, 2000	9	Pulmão	Talidomida, paclitaxel e carboplatina	-	8	1	-
Singhal, 1999	89	Mieloma múltiplo	Talidomida	30	-	-	-
Barlogie, 1998	10	Leucemia e mieloma	Talidomida e quimioterapia	2	3	-	-
Rajkumar, 2001	84	Mieloma	Talidomida	33 a 76%	-	-	-

RP = resposta parcial; DE = doença estável; PD = progressão de doença; RC = resposta completa.

1.4.4 Farmacocinética

Do ponto de vista farmacológico, a talidomida apresenta sua biodisponibilidade pouco conhecida. O tempo de concentração máxima varia de 2,9 a 5,7 horas em pacientes com lepra e em voluntários sadios que receberam o medicamento. Uma variabilidade similar de 2 a 7,1 horas foi observada numa população de idosos com câncer de próstata⁴⁸. A extensão de ligação com as proteínas plasmáticas é desconhecida⁴¹. O seu metabolismo hepático parece ser responsável pela formação de um metabólito com atividade antiangiogênica em coelhos e humanos, mas que não foi demonstrada em modelo experimental de roedores⁴⁴. A principal via de excreção da talidomida parece ser a hidrólise não enzimática, visto que somente 0,7% da droga hidroxilada foi detectada na urina⁷⁰. A meia-vida de eliminação varia com a dose utilizada, sendo que, em pacientes com lepra que receberam até 400mg/d, foi de 5 a 7 horas⁴¹, enquanto em pacientes com câncer de próstata que receberam 1200mg/dia foi de 18,25± 14,08 horas⁴⁸. A disfunção renal não parece

interferir no metabolismo da talidomida, já a disfunção hepática poderá não interferir na sua eliminação, mas poderia afetar a produção do seu metabólito antiangiogênico.

1.4.5 Perfil de segurança

O grupo de pacientes com contra-indicação ao uso de talidomida é basicamente constituído por mulheres grávidas. O período crítico da teratogenicidade induzida pela droga ocorre entre 34 a 50 dias após o último ciclo menstrual. Uma única dose pode causar efeitos teratogênicos acentuados, que incluem extremidades defeituosas ou ausentes, hipoplasia ou aplasia óssea, paralisia facial, pavilhão auricular pequeno ou ausente, malformação ocular, cardíaca, gastrointestinal e renal⁴⁰. A menos que as mulheres estejam há mais de 12 meses amenorréicas ou histerectomizadas, todas as mulheres em idade fértil que usam talidomida devem usar dois métodos contraceptivos eficazes. Como se desconhece a forma que a talidomida distribui-se no sêmen, os homens que estiverem em uso da droga devem usar método de barreira durante o tratamento e 4 semanas após o seu término. Não se sabe se a droga é excretada no leite materno^{41,71}.

Os efeitos adversos mais comuns, a sonolência e a tontura, são dose-dependentes^{39,41}. Para minimizar este efeito a droga pode ser administrada como dose única ao deitar e pode ser escalonada de uma dose mínima até a desejada. A tolerância às suas propriedades sedativas desenvolve-se gradualmente. Os pacientes devem evitar os riscos de dirigir carros ou operar máquinas. Devem passar vagarosamente do decúbito dorsal para a posição sentada, devido à possível hipotensão ortostática. A constipação é um efeito colateral comum, que ocorre em 3 a 30% dos pacientes. É responsiva a laxativos, que devem ser recomendados quando os pacientes atingem dose de 400mg/dia. Pode ocorrer um *rash* cutâneo macular, eritematoso e pruriginoso, geralmente envolvendo o tronco, 2 a 13 dias após o início do tratamento, que se resolve com a sua descontinuação e/ou uso de antihistamínicos. Ocasionalmente, ocorre reação exfoliativa. O uso crônico da talidomida pode produzir neuropatia periférica, resultante da degeneração axonal, sem desmielinização das fibras sensitivas, geralmente acometendo extremidades inferiores. Esta neurotoxicidade é dose-dependente, descrita em pacientes com

doses cumulativas de 40g, numa incidência de 25% dos casos^{41,72}. Na maioria das vezes, esta toxicidade é reversível com a suspensão do tratamento. A neutropenia é rara nos pacientes sem imunodepressão pré-existente. Outros efeitos colaterais incluem fragilidade ungueal, diminuição da libido, efeitos endócrinos (diminuição do TSH, estímulo da prolactina e da atividade corticotrópica), edema de face/membros, aumento do apetite, irregularidades do ciclo menstrual, alterações do humor, náusea, prurido, hiperemia palmar e xerostomia^{39,41}. A talidomida aumenta a atividade de barbitúricos, álcool, clorpromazina e reserpina. Ela antagoniza a ação da histamina, serotonina, acetilcolina e prostaglandinas³⁹.

1.5 CONCLUSÃO

Após a revisão da literatura, verificou-se que, em tumores colorretais, não existem estudos que descrevam a atividade e a farmacocinética da talidomida como droga única. Há dois trabalhos publicados que associaram talidomida com irinotecano, em uma pequena amostra de pacientes⁷³⁻⁷⁴, sem um estudo de fase II, ainda, concluído.

Baseados no princípio antiangiogênico desta droga e na atividade angiogênica dos tumores colorretais, torna-se importante um estudo de fase II para testar a atividade da talidomida em pacientes com câncer colorretal metastático que já progrediram em vigência de, pelo menos, um regime quimioterápico anterior, além de verificar o perfil farmacocinético nesta população de pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

O principal objetivo deste trabalho é estimar o percentual de respostas objetivas e os efeitos colaterais do uso de talidomida em pacientes com câncer colorretal metastático.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Estimar a sobrevida global destes pacientes;
- b) Caracterizar os parâmetros farmacocinéticos da talidomida de acordo com o esquema do protocolo.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PACIENTES

- Diagnóstico histopatológico de câncer colorretal metastático, recorrente ou progressivo;
- Presença de doença mensurável como definido pelos critérios de RECIST⁷⁵;
- Doença estágio IV;
- Ausência de evidência clínica de metástases em SNC;
- Pacientes tratados com pelo menos uma primeira linha de quimioterapia;
- Idade \geq 18 anos, desempenho clínico (ECOG) 0-2 (Anexo A), expectativa de vida > 8 semanas;
- Exclusão de mulheres com fertilidade;
- Assinatura do termo de consentimento informado (Anexo B);
- Ausência de qualquer condição psicológica, familiar, social ou geográfica que possa potencialmente prejudicar a adesão ao protocolo clínico.

3.2 PLANO DE TRATAMENTO

A talidomida foi administrada em cápsulas de 200mg e 400mg. O medicamento foi fornecido pelo Ministério da Saúde na forma e encapsulado na ULBRA. Foi administrada por via oral, inicialmente na dose de 200mg/dia à noite, com um aumento de 200mg a cada 2 semanas até a dose final de 800mg/dia conforme a tolerância dos pacientes. Cada ciclo foi constituído por um período de 30 dias, sendo que o tratamento deveria ser administrado diariamente até a progressão documentada da doença, toxicidade inaceitável ou recusa do paciente. Se houvesse algum paciente com dose cumulativa de 40g, este deveria ser criteriosamente avaliado quanto às toxicidades neurológicas e seria então decidido se deveria continuar dentro do protocolo.

Em caso de progressão clara antes da primeira avaliação dos parâmetros de doença, o tratamento seria descontinuado e a resposta ao tratamento seria interpretada como progressão de doença. No caso de estabilização de doença, o paciente seria mantido no tratamento até a progressão, com reavaliação a cada 2 meses. No caso de resposta objetiva, completa ou parcial, o tratamento teria continuidade até a progressão documentada de doença e o paciente seria reavaliado a cada 2 meses durante esse período.

Independente da resposta do paciente ao tratamento, este seria sempre descontinuado nas seguintes situações:

- Recusa do paciente;
- Toxicidade excessiva, impedindo continuidade do tratamento, a ser julgado pelo médico pesquisador;
- Quando uma dose cumulativa de 40g fosse atingida e o grau de toxicidade neurológica fosse impeditivo de continuidade, a critério do investigador;
- Após a progressão, quando o tratamento posterior ficou a cargo do médico assistente. Qualquer tratamento anticâncer além do estudo não foi considerado como parte do protocolo de tratamento.

As toxicidades foram graduadas segundo os Critérios Comuns de Toxicidade (CTC)⁷⁶.

A dose da talidomida foi reduzida em 200mg para os graus 3-4 de toxicidade nos seguintes sintomas: sonolência, tonturas, constipação, neuropatia e *rash* cutâneo. O paciente permanecia nessa dose ou, ainda, esta era reduzida até resolução desse grau de toxicidade.

Tratamentos concomitantes permitidos: antieméticos, analgésicos, antibióticos via oral ou endovenoso. Tratamentos não permitidos: outras drogas anticâncer em fase de pesquisa; uso de drogas neurotóxicas.

3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Critério	Pré-tratamento	Validade dos parâmetros antes do D1
História e exame físico	+	7 dias
Desempenho Clínico (ECOG)	+	7 dias
Contagem de células Sangüíneas	+	14 dias
Testes bioquímicos (1)	+	14 dias
Avaliação das toxicidades (CTC)	+	7 dias
Raio-X do tórax (PA, Perfil)ou TC de tórax	+	40 dias
TC de abdomen	+	40 dias

(1) Creatinina, sódio, potássio, cálcio, fosfatase alcalina, gama-GT, AST, ALT, bilirrubinas;

Figura 7 – Critérios de avaliação antes do tratamento

Critério	A cada 2 semanas	A cada ciclo (30 dias)	A cada 2 ciclos (60 dias)
História e exame físico		+	
Desempenho clínico (ECOG)		+	
Contagem de células sanguíneas		+	
Testes bioquímicos (1)		+	
Avaliação das toxicidades (CTC)	+	+	
Escalonamento de dose	+		
Raio-X do tórax (PA, Perfil) ou TC de tórax			+
Eletroneuromiografia (2)			+
TC de abdomen			+

(1) Creatinina, sódio, potássio, cálcio, fosfatase alcalina, gama-GT, AST, ALT, bilirrubinas;

(2) Conforme indicação médica.

Figura 8 – Critérios de avaliação durante o tratamento

3.4 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

A taxa de resposta foi medida segundo os critérios RECIST⁷⁵ conforme descrito a seguir.

Medidas iniciais das lesões

Definições

- Doença mensurável - a presença de pelo menos uma lesão mensurável. Se a doença mensurável estivesse restrita à presença de apenas uma lesão solitária, a sua natureza neoplásica deveria ser confirmada por citologia ou histologia.
- Lesões mensuráveis - lesões que pudessem ser medidas em pelo menos um diâmetro (que seja de pelo menos 20mm). Com a TC espiral a lesão deveria ser de pelo menos 10mm.

- Lesões não-mensuráveis - são todas as outras lesões, incluindo as pequenas lesões (< 20mm com técnicas convencionais ou < 10mm com TC espiral) e outras lesões não-mensuráveis. Estas incluem: lesões ósseas, doença leptomeníngea, ascite, derrames pleural ou pericárdico, linfangite pulmonar, massas abdominais que não são confirmadas e seguidas por exames de imagem e lesões císticas.

Métodos de medida das lesões

- Lesões detectadas clinicamente - só foram consideradas mensuráveis quando eram superficiais (p. ex. nódulos cutâneos ou linfonodos).
- Lesões no radiograma de tórax - foram aceitáveis como lesões mensuráveis quando claramente definidas e circundadas por pulmão aerado. No entanto, se deu preferência á obtenção da TC de tórax.
- TC - foi o melhor método de medida das lesões para este protocolo clínico.
- O ultrassom - não deveria, preferencialmente, ser usado como método de medida, a não ser para lesões claras superficiais e facilmente acessíveis e que fosse operado pelo mesmo médico.
- O marcador tumoral (antígeno carcinoembrionário) - não foi utilizado como critério de resposta, já que não há nenhum estudo que valide este como marcador de resposta ao tratamento biológico.

Avaliação da Resposta Tumoral

Critérios de resposta

Avaliação das lesões-alvo

- Resposta completa (RC): Desaparecimento de todas as lesões-alvo.
- Resposta parcial (RP): Pelo menos 30% de decréscimo na média do maior diâmetro das lesões-alvo, tendo como referência as medidas de base.

- Progressão(PD): Pelo menos 20% de aumento no maior diâmetro das lesões-alvo, tendo como referência o menor diâmetro desde o início do tratamento ou o aparecimento de uma ou mais novas lesões.
- Doença estável (DE): Não houve nem redução suficiente para qualificar como resposta parcial e nem aumento suficiente para enquadrar como progressão de doença, tendo como referência o menor diâmetro desde o início do tratamento.

Avaliação das lesões não-alvo

- Resposta completa(RC): Desaparecimento de todas as lesões não-alvo.
- Resposta incompleta / Persistência de uma ou mais lesões não-alvo.
Doença estável
- Progressão (PD): Aparecimento de uma ou mais lesões e/ou progressão inequívoca das lesões não-alvo existentes.

Lesões-alvo	Lesões não-alvo	Novas Lesões	Resposta global
RC	RC	Não	RC
CR	Resposta incompleta / DE	Não	RP
RP	Sem progressão	Não	RP
DE	Sem progressão	Não	DE
PD	Qualquer	Sim ou não	PD
Qualquer	PD	Sim ou não	PD
Qualquer	Qualquer	Sim	PD

Figura 9 – Avaliação da resposta global

Frequência de Reavaliação do Tumor

No presente estudo, a reavaliação por imagem se daria a cada 8 semanas durante o tratamento.

Documentação dos Resultados

Todos os pacientes incluídos neste estudo foram avaliados quanto à resposta ao tratamento, mesmo com um desvio do protocolo de tratamento. Cada paciente preencheu uma das seguintes categorias: 1) resposta completa, 2) resposta parcial, 3) doença estável, 4) progressão de doença, 5) morte precoce devido à neoplasia, 6) morte precoce devido à toxicidade, 7) morte precoce devido à outra causa, 9) desconhecido (não avaliável, dados insuficientes). No presente protocolo, a morte precoce foi definida como qualquer morte que ocorra antes do primeiro ponto de reavaliação, isto é, antes de 8 semanas. Os pacientes nos quais a resposta não foi confirmada foram definidos com "resposta não conhecida", a menos que tenham preenchido o critério de doença estável ou critério de resposta parcial no caso de uma resposta completa não confirmada.

3.5 AVALIAÇÃO DE TOXICIDADES

Os eventos adversos foram registrados nos formulários de relato de caso (CRF's). O investigador decidiu se os eventos relacionavam-se à droga (não relacionado, improvável, possível, provável, definitivamente ou não avaliável), sendo registrado nas CRF's. Os eventos adversos não relacionados a droga não foram considerados como efeitos colaterais ou toxicidade, mas tiveram registros separadamente.

Este estudo utilizou os Critérios Comuns de Toxicidade (CTC), versão 2.0, para avaliação das toxicidades e eventos adversos⁷⁶.

Os eventos adversos sérios foram definidos pelos critérios do "Good Clinical Practice Guideline". A avaliação das mortes por toxicidade foi independente da avaliação da resposta (pacientes podem morrer de toxicidade após uma avaliação completa da resposta à terapia). Todos os pacientes incluídos no estudo foram

avaliados para as toxicidades, inclusive os que, por este motivo, descontinuaram o tratamento.

3.6 FARMACOCINÉTICA

Para se avaliarem os parâmetros farmacocinéticos da talidomida, foram coletadas amostras de sangue de 8 pacientes anteriormente ou 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 7 h e 24 h após a administração da primeira dose de talidomida (200 mg). O soro foi obtido por centrifugação (3.500 rpm, 10 min) e transferido em alíquotas de 1 ml, para tubos Eppendorf de 1,5 ml. Estes foram centrifugados, por 1 minuto a 14.000 rpm à temperatura ambiente, para melhor separação da fase líquida do sangue. Para inibir a hidrólise espontânea da talidomida ou uma possível degradação durante o processo de extração, foi adicionado um volume equivalente de um tampão citrato de sódio, pH 1,5, até atingir uma concentração final de 0,015 M e baixar o pH do soro de pH 7,0 abaixo de 5,0 conforme descrito no método de Eriksson et al.⁷⁷. Depois, as amostras foram estocadas a - 20 °C para posterior análise. Após esta etapa, o soro pode ser estocado por pelo menos 6 meses⁷⁹⁻⁸¹. Finalmente, foram adicionados 50 µl de uma solução de 100 µg/ml de fenacetina, utilizada como padrão interno, e 3 ml de éter di-etílico. Logo após, a amostra foi misturada e depois centrifugada, a 1.200 x g por 5 min, para separar a fase orgânica da fase aquosa. A fase orgânica foi transferida para outro tubo e a fase aquosa foi extraída novamente com mais 3 ml de éter di-etílico. Após a evaporação do éter, a amostra foi reconstituída com 0,1 ml de um tampão de eluição utilizado nas análises cromatográficas. A determinação das concentrações e parâmetros farmacocinéticos da talidomida nestas amostras foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), constituída de uma bomba L-6000, de um integrador cromatográfico D-2500, de um detector L-4000 UV (todos da Hitachi, Japão) e de uma coluna de fase reversa (Nova-Pak C18, Waters, São Paulo)⁷⁷. Para detecção da talidomida e da fenacetina foi utilizado um comprimento de onda de 220 nm.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O objetivo deste estudo foi estimar o percentual de respostas objetivas e os efeitos colaterais da talidomida. O estudo foi conduzido em 2 fases para evitar que muitos pacientes fossem tratados com uma droga inativa:

O recrutamento dos pacientes constou de duas fases:

- a) No primeiro estágio, 14 pacientes foram recrutados para avaliação de resposta. Caso não houvessem resposta (completa ou parcial), o estudo seria finalizado. Isso garantiu que, sendo a droga efetiva em 20% ou mais pacientes, a chance de se rejeitar a droga erroneamente após os 14 primeiros pacientes seria de 0,044.
- b) Caso houvesse uma ou mais respostas nos primeiros 14 pacientes avaliáveis, um número adicional de pacientes seria incluído ao estudo conforme o método de Simon⁸⁰.

Tabela 3
Respostas dos pacientes

Nº de respostas nos 1 ^{os} 14 pacientes	Nº adicional de pacientes necessários
0	0
1	1
2	6
3	9
4 ou mais	11

3.8 ÉTICA

Antes da inclusão do paciente no estudo, o mesmo foi informado da natureza do medicamento em estudo e foram dadas informações pertinentes ao objetivo pretendido, possíveis benefícios e possíveis efeitos adversos. O estudo foi explicado

individualmente a cada paciente, ficando claro o caráter experimental e a existência de tratamento alternativo paliativo no caso deste não aceitar participar do protocolo. Um documento de consentimento livre e esclarecido (Anexo B), aprovado pelo Comitê de Ética, foi lido e assinado pelo paciente, pelo pesquisador e, quando necessário, por uma testemunha. Uma cópia deste documento foi entregue ao paciente. O paciente poderia desistir do estudo a qualquer momento, sem prejudicar seu tratamento médico futuro. Após a inclusão dos primeiros 14 pacientes, foram incluídos mais 3 pacientes, visto que dos 14 primeiros, 3 não puderam ser avaliados para critérios de resposta devido ao curto período de tratamento. Este estudo foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinki⁸².

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Entre outubro de 2000 e dezembro de 2001, foram incluídos 17 pacientes. A idade variou entre 31 e 83 anos, eram 8 homens e 9 mulheres. O desempenho clínico variou entre 0-2. Todos os pacientes foram previamente tratados, 14 com cirurgia, 6 com radioterapia (aqueles com diagnóstico de câncer de reto) e 17 com quimioterapia (um ou dois regimes de tratamento com 5-fluorouracil e ácido folínico, irinotecano, oxaliplatina e 5-fluorouracil ou capecitabina). Dezesete pacientes o nível de dose de 200mg/dia, 14 pacientes o nível de dose de 400mg/dia, 10 pacientes atingiram o nível de dose de 600mg/dia e 7 pacientes o nível de dose de 800mg/dia (Tabela 4).

Tabela 4
Características dos pacientes

Característica	No. de Pacientes
Sexo	
Masculino	8
Feminino	9
Idade, anos	
30-40	2
41-50	4
51-60	4
61-70	4
71-85	3
Desempenho clínico	
0	8
1	7
2	2
Tratamentos anteriores	
Cirurgia	14
Linhas de quimioterapia	17
1	12
2	5
Radioterapia	6
Nível de dose atingido	
200mg	17
400mg	14
600mg	10
800mg	8

4.2 EFEITOS COLATERAIS E MODIFICAÇÕES DE DOSE

Os efeitos colaterais mais importantes foram sonolência, tonturas, xerostomia e constipação, que ocorreram principalmente após o nível de dose de 400mg/dia. Outros efeitos colaterais foram dermatite, parestesia, edema, fadiga, náusea e vômito (Tabela 5).

Tabela 5
Efeitos colaterais relacionados a talidomida

Nível de dose	200mg (n=17)		400mg (n=15)		600mg (n=11)		800mg (n=8)	
	No	pac %	No	pac %	No	pac %	No	pac %
Efeito colateral								
Constipação	4	23	9	53	4	36	4	50
Sonolência	6	35	12	80	9	81	8	100
Tontura	5	33	7	46	8	72	7	87
Parestesia	3	17	5	33	4	36	2	33
Xerostomia	8	47	12	80	11	100	8	100
Dermatite	2	11	2	13	1	9	1	12
Edema	2	11	3	20	2	18	1	12
Fadiga	1	6	1	6	0	0	1	12
Náusea/vômito	1	6	1	6	0	0	0	0

O número de semanas/dose atingido para cada paciente é expresso na tabela 6.

Tabela 6
Nível de dose e duração em semanas/ paciente

Nível de dose	Duração em semanas (número de pacientes)			
	2	4	6	8
200mg	15	0	2	0
400mg	12	1	1	0
600mg	8	2	0	0
800mg	8	0	0	0

No nível de dose de 800mg/dia, um paciente teve redução de dose devido à constipação, tonturas, sonolência e dermatite grau 3. Com o uso de 600mg/dia, dois pacientes tiveram redução de dose devido a tonturas e constipação grau 3 e o outro devido a tonturas grau 3. Já no nível de dose de 400mg/dia, dois pacientes tiveram redução de dose devido a tonturas, sonolência, xerostomia e constipação grau 3 e o

outro devido à dermatite grau 3. Sete pacientes receberam 800mg/dia de talidomida sem modificações de dose durante duas semanas. Um paciente foi retirado do estudo, após nove dias do início do tratamento (200mg/dia), devido à dermatite grau 3 que iniciou no terceiro dia. O aspecto era de uma reação máculo-papular, que comprometia o tronco e a região axilar e que não apresentou melhora com o uso de antihistamínico (Figura 10).



Figura 10 – Reação maculo-papular na região axilar de paciente usando 200mg/dia de talidomida que não respondeu ao uso de antihistamínico

4.3 EFICÁCIA

Nenhum dos 14 pacientes avaliados para eficácia apresentou resposta objetiva ou doença estável. No nível de dose de 200mg/dia, 3 pacientes foram retirados do estudo, um deles devido à dermatite grau 3, que se iniciou no terceiro dia de tratamento, sendo retirado no 9º dia: era uma erupção máculo-papular que envolvia o tronco e região axilar e que não respondeu ao uso de antihistamínico (descrito anteriormente). Outro paciente internou 10 dias após o início do tratamento com

dispnéia, sendo diagnosticada linfangite carcinomatosa pulmonar que evoluiu para o óbito. E, finalmente, o outro paciente teve progressão de doença após dois ciclos de tratamento. Destes três pacientes, os dois primeiros não puderam ser avaliados para resposta, mas foram avaliados para toxicidade.

No nível de dose de 400mg/dia, quatro pacientes foram retirados do estudo, um deles aos 22 dias de tratamento devido à toxicidade e sem avaliação de resposta, pois evoluiu para o óbito antes da realização de exames de imagem. Os outros 3 pacientes foram retirados devido à progressão de doença após 2 ciclos de tratamento.

No nível de dose de 600mg/dia, dois pacientes foram retirados do estudo por progressão de doença e, no nível de dose de 800mg/dia, sete pacientes foram retirados também por progressão tumoral, após 2 ciclos de tratamento.

Na Tabela 7, mostram-se os parâmetros de avaliação dos pacientes estudados.

Tabela 7
Parâmetros de avaliação

Pacte	Lesão	Avaliação Data	Tipo de exame	Medida (cm)
#1	1	06/03/01	TC	16 cm
		10/05/01		20 cm
#2	1	19/04/01	TC	6,7 cm
		03/07/01		8,0 cm
#3	1	23/02/01	TC	7 cm
		08/05/01		10 cm
#4	1	24/05/01	TC	3 cm
		NA		NA
#5	1	16/07/01	TC	7,0 cm
		24/09/01		8,4 cm
	2	16/07/01	TC	3,0 cm
		24/09/01		3,5 cm
#6	1	13/07/01	TC	3 cm
		25/09/01		3,5 cm
	2	13/07/01	TC	1,0 cm
		25/09/01		1,2 cm

Continuação da Tabela 7 – Parâmetros de avaliação

Pacte	Lesão	Avaliação Data	Tipo de exame	Medida (cm)
#7	1	04/07/01 NA	TC	7,5 cm NA
	2	04/07/01 NA	TC	11,2 cm NA
#8	1	19/06/01 NA	TC	2,5 cm NA
	2	19/06/01 NA	TC	1,9 cm NA
#9	1	31/05/01 17/08/01	TC	4,5 cm 5,0 cm
	2	31/05/01 17/08/02	TC	4,0cm 4,0 cm
#10	1	25/09/01 03/12/01	TC	5,0 cm 5,0 cm
	2	25/09/01 03/12/01	TC	4,0 cm 4,5 cm
	3	25/09/01 03/12/01	TC	5,5 cm 6,0 cm
#11	1	12/09/01 23/11/01	TC	3,8 cm 5,0 cm
#12	1	10/10/01 17/12/01	RX	2,7 cm 3,5 cm
	2	10/10/01 17/12/01	TC	3,0 cm 3,0 cm
#13	1	02/10/01 03/12/01	TC	8,2 cm 10,0 cm
	2	02/10/01 NR	RX	3,0 cm NR
#14	1	29/10/01 17/12/01	TC	2,0 cm 2,5 cm
#15	1	05/12/01 15/02/02	TC	3,0 cm 4,0 cm
#16	1	07/12/01 08/02/02	TC	1,7 cm 2,2 cm
#17	1	12/12/01 20/02/02	TC	12 cm 15 cm

NA = não avaliado
NR = não realizado

4.4 SOBREVIDA GLOBAL

Os pacientes incluídos apresentaram uma sobrevida global mediana de 3,6 meses, variando de 1 a 13 meses (Tabela 8).

Tabela 8
Sobrevida global dos pacientes incluídos no estudo

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#11	#12	#13	#14	#15	#16	#17
SG (meses)	2,2	S	1	2	3,6	13	NA	S	4	NA	3,1	S	1,7	1,6	S	6,8	3,6

SG: sobrevida global

S: paciente em seguimento clínico

NA: não avaliável

4.5 FARMACOCINÉTICA

Os dados de farmacocinética da talidomida foram descritos em 4 dos 8 pacientes coletados. Os outros quatro não foram considerados por inadequação das amostras coletadas. A idade média dos pacientes foi de 64 anos (61-64) e o desempenho clínico médio foi 1 (0-2). Os dados farmacocinéticos relevantes em modelo de compartimento único para cada paciente, obtidos durante as primeiras 24h após o início do tratamento com talidomida 200mg/dia, são listados na Tabela 9.

Tabela 9
Parâmetros farmacocinéticos de quatro pacientes

Parâmetro/Paciente #	#2	#10	#14	#15	Média	DP
t_{max} (h)	4,0	5,0	3,5	5,0	4,4	0,8
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1,35	2,52	0,85	1,96	1,67	0,73
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	11,6	35,9	11,4	21,1	20,0	11,5
k_e (h^{-1})	0,089	0,085	0,096	0,087	0,089	0,004
$t_{1/2}$ (h)	7,8	8,2	7,2	8,0	7,8	0,4
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	13,4	41,7	14,1	24,9	23,5	13,2
$AUMC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}^2/\text{mL}$)	159,1	495,0	197,3	309,0	290,1	150,7
MRT (h)	11,9	11,9	14,0	12,4	12,5	1,0
V_d/f (L)	178,3	56,8	198,4	99,4	133,2	66,5
CL/f (L/h)	15,0	4,8	14,2	8,0	10,5	4,9

AUC, área sob a curva; AUMC, área sob o primeiro momento da curva; CL/f, clearance corporal total sobre a biodisponibilidade; C_{max} , concentração plasmática máxima; k_e , constante de eliminação; MRT, tempo de permanência média; $t_{1/2}$ meia-vida; t_{max} , tempo para a concentração máxima; V_d/f , volume de distribuição aparente sobre a biodisponibilidade

A concentração plasmática de talidomida *versus* a curva de tempo para cada um dos quatro pacientes é representada na Figura 11. A AUC média (0-24h) foi $20,0 \pm 11,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. A C_{max} média foi $1,67$ $\mu\text{g}/\text{mL}$, variando de $0,85 - 2,52$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ e foi alcançada em aproximadamente $4,4 \pm 0,8$ horas após a ingestão do medicamento. As médias de V_d/f e CL/f foram $133,2$ L e $10,5$ L/h, respectivamente.

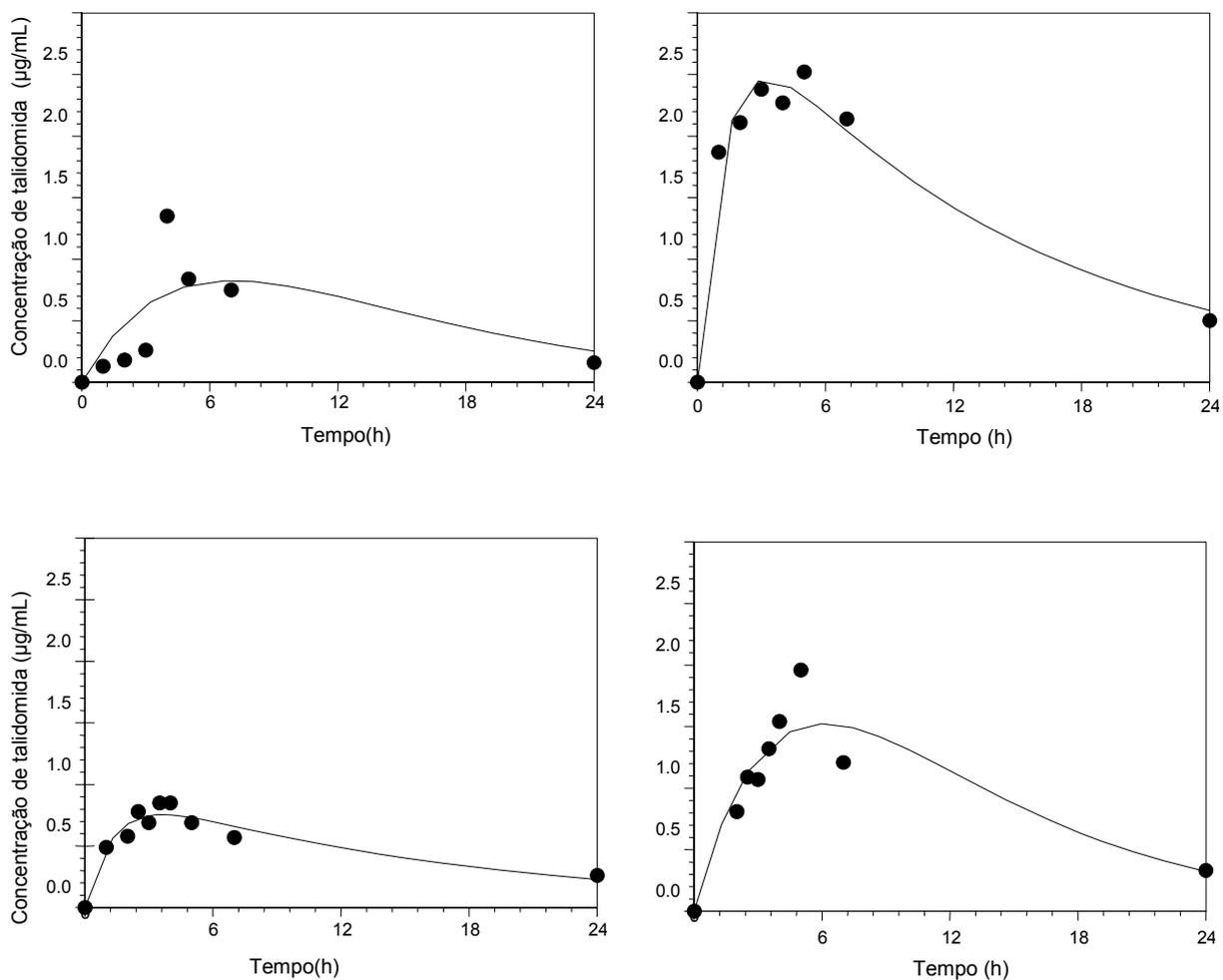


Figura 11 – Perfil farmacocinético de quatro pacientes na dose de 200 mg/dia em modelo de compartimento único: a) paciente #2; b) paciente #10; c) paciente #14; d) paciente #15

5 DISCUSSÃO

A talidomida é um agente complexo com propriedades antiangiogênicas e imunomoduladoras. O espectro de neoplasias malignas em que foi testada é amplo. Os resultados no tratamento do mieloma múltiplo refratário são promissores, com citorredução média de 61%⁶⁷. O efeito biológico em tumores sólidos também tem sido estudado. Em alguns estudos de fase II com tumores sólidos avançados, a talidomida mostrou atividade, como nos gliomas recorrentes, no câncer de rim e no carcinoma hepatocelular, em que houve 33%, 33% e 48% de pacientes com doença estável^{51, 60, 62}.

Este é o primeiro estudo clínico de fase II com o uso de talidomida como droga única para pacientes com câncer colorretal, tratados previamente com pelo menos uma linha de quimioterapia, em um tipo de tumor que apresentava alvo potencial de antiangiogênese para o seu tratamento. Foram incluídos 17 pacientes e a droga foi bem tolerada até o nível de dose de 800mg/dia, visto que 7 pacientes não necessitaram de redução de dose. Dois pacientes tiveram dermatite nos níveis de dose mais baixos (200mg e 400mg/dia). A constipação foi um efeito colateral importante, ocorrendo principalmente nos níveis de dose de 400mg e 800mg/dia. Apesar do uso da talidomida à noite, a maioria dos pacientes referiu sonolência e tonturas após o nível de dose de 400mg/dia. A xerostomia foi se tornando mais

freqüente com o escalonamento de dose, atingindo 100% dos pacientes após 600mg/dia.

Os resultados do estudo farmacocinético estão de acordo com os resultados da literatura^{79, 82-83}. Diversos estudos em pacientes com câncer, assim como em voluntários saudáveis, mostraram concentrações plasmáticas de pico variando de 1 – 2 µg/mL dentro de 3 – 5 horas. Chen e colaboradores⁸³ publicaram dados farmacocinéticos de oito pacientes que receberam dose única de 200mg. A média da concentração plasmática máxima foi $1,15 \pm 0,20$ µg/mL e foi atingida em $4,39 \pm 1,27$ horas. O volume de distribuição e o clearance corporal total baseados na biodisponibilidade foram $120,69 \pm 45,36$ L e $10,41 \pm 2,04$ L/h. Em outro estudo, Teo et al.⁸² publicaram dados farmacocinéticos de formulações diferentes de talidomida. Duas formulações da Celgene (comercial e de estudo clínico) mostraram parâmetros farmacocinéticos similares, descritos em um modelo de compartimento único⁷⁹. A ThalidomideTM é um produto da Celgene aprovado pelo FDA para uso comercial para o tratamento do eritema nodoso da lepra. O perfil plasmático de uma terceira formulação (chamada Tortuga e amplamente utilizada no Brasil) tem algumas diferenças farmacocinéticas quando comparado as duas formulações da Celgene. Isso pode ser devido às diferenças no material de formulação utilizado pela Celgene e pela Tortuga ou devido ao menor índice de pureza da formulação da Tortuga (97,1%) quando comparado aos 100% da formulação da Celgene⁷⁹.

O mecanismo biológico preciso pelo qual a talidomida exerce o seu efeito antineoplásico necessita ser pesquisado para que se possa explorar ainda mais o seu potencial terapêutico. Análogos da talidomida estão sendo desenvolvidos com o objetivo de aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade do tratamento. O primeiro grupo de compostos são drogas imunomoduladoras, como o CDC 501, que inibe o TNF-alfa com uma potência 10.000 vezes maior que o composto original, além do CDC 801, que inibe a fosfodiesterase-4, uma enzima que influencia a produção de TNF-alfa. Estes agentes estão entrando em estudos de fase II⁸⁴.

De acordo com a revisão da literatura através do *PubMed*, este é o primeiro estudo clínico de fase II com o uso da talidomida como agente isolado em pacientes com cancer colorretal metastático, já submetidos a tratamento quimioterápico prévio.

Foram identificados somente outros 2 estudos piloto em que a talidomida foi combinada com o irinotecano⁷³⁻⁷⁴.

6 CONCLUSÕES

6.1 PRINCIPAIS

A talidomida não demonstrou resposta objetiva em pacientes com câncer colorretal metastático tratados previamente com quimioterapia. Os principais efeitos colaterais foram sonolência, tonturas, constipação, *rash* cutâneo, xerostomia, parestesia, edema, fadiga, náuseas e vômitos.

6.2 SECUNDÁRIAS

A sobrevida global mediana dos pacientes tratados foi de 3,6 meses, variando de 1 a 13 meses.

Os principais parâmetros farmacocinéticos para os quatro pacientes caracterizados foram, em seus valores médios: t_{\max} (h): 4,4; C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$): 1,67; $\text{AUC}_{(0-24)}$ ($\mu\text{g/mL}$): 11,5; $t_{1/2}$ (h): **7,8**.

7 PERSPECTIVAS

O maior interesse relaciona-se ao momento em que esta intervenção terapêutica com talidomida deveria ser utilizada. É bem estabelecido que as terapias baseadas na antiangiogênese poderiam ser mais eficazes se aplicadas em um estágio mais precoce da neoplasia, idealmente quando os clones iniciais de células malignas estão iniciando o seu crescimento exponencial baseados na angiogênese⁸⁵. Poder-se-ia antecipar que pacientes em estágios avançados das neoplasias malignas apresentariam um grande grau de heterogeneidade tumoral, sendo que um único agente de atividade antiangiogênica poderia não ser suficiente para produzir qualquer vantagem terapêutica⁸⁶. Portanto, sugere-se que os próximos estudos priorizem o uso da talidomida em regimes adjuvantes para pacientes de alto risco nos estágios mais precoces desta neoplasia.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de Saúde e Mortalidade/2002.
2. Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, et al. Clinical Oncology. 2nd ed. Churchill Livingstone, 2000.
3. Tebbutt NC, Cattell E, Midgley R, et al. Systemic treatment of colorectal cancer. Eur J Cancer 2002; 38(7): 1000-15.
4. American Society of Clinical Oncology. 2002 Educational Book; Thirty-eight Annual Meeting, May 18-21, 2002; 240-247.
5. De Vita V, Hellman S, Rosenberg. Cancer Principles and Practice of Oncology, 6th ed. Lippincot Raven, 2001.
6. McCarty M. Thalidomide may impede cell migration in primates by down-regulating integrin beta-chains: potential therapeutic utility in solid malignancies, proliferative retinopathy, inflammatory disorders, neointimal hyperplasia, and osteoporosis. Med Hypotheses 1997; 49(2): 123-31.
7. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971; 285: 1182-6.
8. Bosari S, Lee AKC, Delellis RA, et al. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. Hum Pathol 1992; 23: 755-61.
9. Horak E, Leek R, Klenk N, et al. Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies as indicator of node metastases and survival breast cancer. Lancet 1992; 340: 1120-4.
10. Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al. Tumor angiogenesis and metastasis - correlation in invasive breast carcinoma. N Engl J Med 1991; 324(1): 1-8.

11. Yamazaki K, Abe S, Takekawa H, et al. Tumor angiogenesis in human lung adenocarcinoma. *Cancer* 1994; 74(8): 2245-50.
12. Dickinson AJ, Fox SB, Persad RA, et al. Quantification of angiogenesis as an independent predictor of prognosis in invasive bladder carcinomas. *British Journal of Urology* 1994; 74: 762-6.
13. Chung YS, Maeda K, Sowa M, et al. Prognostic value of angiogenesis in gastrointestinal tumors. *Eur J Cancer* 1996; 32: 2501-5.
14. Giatromanolaki A, Stathopoulos GP, Koukourakis MI, et al. Prognostic role of angiogenesis in colorectal cancer. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 252. Abstract.
15. Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, et al. Tumor angiogenesis and mode of metastasis in patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 1997; 15: 1043-6.
16. Choi HJ, Hyun MS, Jung GJ, et al. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence. *Oncology* 1998; 55(6): 575-81.
17. Saclarides T, Speziale N, Elizabeth D, et al. Tumor angiogenesis and rectal carcinoma. *Dis Colon & Rectum* 1994; 37(9): 921-26.
18. Frank RE, Saclarides TJ, Leurgans S, et al. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence and survival in patients with node-negative colon cancer. *Ann Surg* 1995; 222(6): 695-9.
19. Engel CJ, Bennett ST, Chambers AF, et al. Tumor angiogenesis predicts recurrence in invasive colorectal cancer when controlled for Dukes staging. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(10): 1260-5.
20. Takebayashi Y, Akiyama SI, Yamada K, et al. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer* 1996; 78(2): 226-31.
21. Somers GF. Pharmacological properties of thalidomide, a new sedative hypnotic drug. *Br J Pharm* 1960; 15: 111-116.
22. Workman P, Kaye SB, Schwartzmann G. Laboratory and phase I studies of new cancer drugs. *Curr Opin Oncol* 1992; 4: 1065-1072.
23. Schwartzmann G, Winograd B, Pinedo HM. The main steps in the development of new anticancer agents. *Radiotherapy and Oncology* 1988; 12: 301-313.
24. Mans DR, Rocha AB, Schwartzmann G. Anticancer drug discovery and development in Brazil: targeted plant collection as a rational strategy to acquire candidate anticancer compounds. *The Oncologist* 2000; 5: 185-198.
25. Schwartzmann G, Wanders J, Koier IJ, et al. EORTC New Drug Development Office coordinating and monitoring program for phase I and II trials with new anticancer agents. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1162-1168.

26. Steinberg SM, Wesley M. Clinical trials: design and evaluation. Chapter 44 pp: 415-425.
27. Arrigo C, Koier IJ, Mcvie GJ, et al. Minimal guidelines for the monitoring of early clinical trials (phase I-II) in: Europe under the CRC/EORTC/NCI Joint Agreement. *Eur J Cancer* 1992; 1289-1292.
28. Workman P, D'Incalci, Berdel WE, Egorin MJ, et al. New approaches in cancer pharmacology: drug design and development. *Eur J Cancer* 1992; 28: 1190-1200.
29. Mani S, Ratain Mj. New phase I trial methodology. *Sem Oncol* 1997; 24: 253-261.
30. Schwartzmann G. EORTC strategies for anticancer drug discovery. *Forum Trends in Experimental and Clinical Medicine* 1992; 2: 520-528.
31. Schwartzmann G, Workmann P. Anticancer drug screening and discovery in the 1990s: a European perspective. *Eur J Cancer* 1993; 29: 3-14.
32. Schwartzmann G, Koier IJ, Wanders J, et al. An overview of phase I trials with new anticancer agents under the coordination and monitoring of the EORTC New Drug Development Office. *J Drug Development* 1991; 4 (1): 47-55.
33. Wittes RE, Marsoni S, Leyland-Jones B. The phase II trial. *Editorial of Cancer Treatment Reports* 1985; v. 69.
34. Marsoni S, Hoth D, Simon R, et al. Clinical drug development an analysis of phase II trials, 1970-1985. *Cancer treat Rep* 1987; 71: 71-80.
35. Gehan LA. The determination of the number of patients required in preliminary and follow-up trial of a new chemotherapeutic agent. *J Chronic Dis* 1961; 13: 346-349.
36. Winograd B, Renard J, Dodion P. Standard operating procedures for disease-oriented phase II studies with a new anticancer drug. NDDO, August 1997; updated by Wanders J and Schwartzmann G, August 1990.
37. Lenz W. Malformations caused by drugs in pregnancy. *Am J Dis Child* 1966; 112: 99-106.
38. Mc Bride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 2: 1358 (letter).
39. Tseng S, Pak G, Washenik K, et al. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1966; 35: 969-979.
40. Argiles J, Carbo N, Lopez-Soriano FJ, et al: Was tumour necrosis factor alpha responsible for the fetal malformations associated with thalidomide in the early 1960s? *Med Hypotheses* 1998; 50: 313-318.

41. Warren, N. Thalidomid capsules (thalidomide) prescription product insert. Celgene Corp, revised August 1998.
42. Nguyen M, Tran C, Barsky S, et al. Thalidomide and chemotherapy combination: preliminary results of preclinical and clinical studies. *Int J Oncol* 1997; 10: 965-969.
43. Gutman M, Szold A, Ravid A, et al. Failure of thalidomide to inhibit tumor growth and angiogenesis in vivo. *Anticancer Res* 1996; 16(6B): 3673-7.
44. Bauer KS, Dixon SC, Figg WD. Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires metabolic activation, which is species-dependent. *Bioch Pharmacol* 1998; 55: 1827-1834.
45. D' Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc N Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-85.
46. Kruse F. Thalidomide inhibits corneal angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236: 461-466.
47. Hwu W, Panageas KS, Krown PB, et al. Phase I study of temozolomide and thalidomide in the treatment of metastatic melanoma. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 1424.
48. Figg WD, Raje S, Bauer KS, et al. Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population. *J Pharm Sci* 88 1999: 121-125.
49. Politi P, Reboredo G, Losso M, et al. Phase I trial of thalidomide in AIDS-related Kaposi sarcoma. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 41. Abstract.
50. Baidas SM, Winer EP, Fleming GF, et al. Phase II evaluation of thalidomide in patients with metastatic breast cancer. *Journ Clin Oncol* 2000; 18 (14): 2710-17.
51. Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high grade gliomas. *Journ Clin Oncol* 2000; 18 (14): 708-715.
52. Fine HA, Maher EA, Wen PY, et al. Phase II trial of thalidomide and BCNU in recurrent high-grade gliomas. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 218.
53. Bower, M, Howard M, Gracie F, et al. A phase II study of thalidomide for Kaposi sarcoma: activity and correlation with KSHV DNA load. *J Immune Defic Syndr Hum Retrovir*, 1997; 14(A35): 76. Abstract.
54. Little R, Kathleen M, Pluda JM, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi sarcoma. *Journ Clin Oncol* 2000; 18 (13): 2593-2602.
55. Tseng JE, Glisson BS, Khuri FR, et al. Phase II trial of thalidomide in the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCHN). *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 417. Abstract.

56. Minor D, Elias L. Thalidomide treatment of metastatic renal cell carcinoma. Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 352. Abstract.
57. Vuky J, Berg W, Yu R, et al. Phase II trial of thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 1056.
58. Novik Y, Dutcher JP, Larkin M, et al. Phase II study of thalidomide (T) in advanced refractory metastatic renal cell cancer (MRCC): a single Institution experience. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 1057.
59. Li Z, Amato R, Papandreou C, et al. Phase II study of thalidomide for patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) progressing after interleukin-2 (IL-2)-based therapy (Rx). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 717.
60. Escudier B, Lassau N, Couanet D, et al. Phase II trial of thalidomide in renal cell carcinoma. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 718.
61. Nathan PD, Walker D, Bridle H, et al. A phase II study investigating the use of thalidomide in conjunction with interferon- α in patients with metastatic renal cell carcinoma. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 1058.
62. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Phase II trial of thalidomide for treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma (HCC). Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 266.
63. Kong HL, Boyer MJ, Lim R, et al: Phase II trial of thalidomide in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)- a Cancer Therapeutics Research Group (CTRG) Study. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 2282.
64. Eisen T, Boshoff C, Mak I, et al. Continuous low dose Thalidomide: a phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer. Br J Cancer 2000; 82(4): 812-7.
65. Marx GM, Levi JA, Bell DR, et al. A phase I/II trial of thalidomide as an antiangiogenic agent in the treatment of advanced cancer. Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 454. Abstract.
66. Merchant JJ, Hammes LC, Larson ML, et al. Pilot and safety trial of carboplatin, paclitaxel and thalidomide in advanced non-small cell lung cancer. Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 2000; 19:541. Abstract.
67. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl Journ of Med 1999; 341(21): 1565-71.
68. Barlogie B, Desikan R, Munshi N, et al: Single course D.T.PACE anti-angiochemotherapy effects CR in plasma cell leukemia and fulminant multiple myeloma. Blood 1998; 92(suppl 1, part 2): 273b. Abstract.
69. Rajkumar SV, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Thalidomide therapy for previously untreated, smoldering and relapsed multiple mieloma (MM). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 1194.

70. Schumacher H, Smith RL, Williams RT, et al. The metabolism of thalidomide and some of its hydrolysis products in various species. *Br J Pharmacol* 1965; 24: 338-351.
71. Warren N. Thalomid (thalidomide) STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) Folder. Celgene Corp, 1998.
72. Celgene Corp Request for Medical Information. Thalomid and cancer. Document #702, revised Febr 1999.
73. Govindarajan R. Irinotecan and thalidomide in metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2000; 14(12 Suppl 13): 29-32.
74. Govindarajan R. Irinotecan/thalidomide in metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2002; 16(4 Suppl 3): 23-6.
75. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to Evaluate the response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI* 2000; 92:3.
76. CTC Version 2.0 Revised March 23, 1998.
77. Eriksson T, Björkman S, Fyge A, Ekberg H. Determination of thalidomide in plasma and blood by high-performance liquid chromatography: avoiding hydrolytic degradation. *Journal of Chromatography* 1992; Part B 582: 211-216.
78. Figg WD, Raje S, Bauer KS, et al. Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population. *Journal of Pharmaceutical Science* 1999; 88: 121-125.
79. Teo SK, Colburn WA, Thomas SD. Single-dose oral pharmacokinetics of three formulations of thalidomide in healthy male volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* 1999; 39: 1162-1168.
80. Simon R. Optimal two-stage design for phase II clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1989; 10: 1-10.
81. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.
82. Teo SK, Scheffler MR, Kook KA, et al. Effect of high-fat meal on thalidomide pharmacokinetics and the relative bioavailability of oral formulations in healthy men and women. *Biopharmacology and Drug Disposition* 2000; 21: 33-40.
83. Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG, et al. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metabolism and Disposition*, 1989; 17: 402-5.
84. Muller GW, Chen R, Huang SY, et al. Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF-alpha production. *Bioorg Med Chem Lett* 1999; 9:1625-30.

85. Bossi P, Viale G, Lee AKC, et al. Angiogenesis in colorectal tumors: microvessel quantitation in adenomas and carcinomas with clinicopathological correlations. *Cancer Res* 1995; 55: 5049-53.
86. Aotake T, Lu CD, Chiba Y, et al. Changes of angiogenesis and tumor cell apoptosis during colorectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 1999; 5(1): 135-42.

Anexos

ANEXO A

ESCALAS DE DESEMPENHO CLÍNICO

ESCALAS			
KARNOFSKY		ZUBROD-ECOG-WHO	
Normal, sem queixas.	100	0	Atividade normal.
Capaz de realizar as atividade normais. Sinais e Sintomas leves da doença.	90	1	Sintomas, mas quase ambulatorial.
Atividade normal com esforço.	80		
Necessita cuidados. Incapaz para atividade normal ou para trabalho ativo.	70	2	Algum tempo acamado, mas está na cama menos do que 50% do dia normal.
Requer ocasional assistência, mas é capaz de se cuidar para a suas necessidades.	60		
Requer considerável assistência e freqüente cuidados médicos.	50	3	Necessita estar na cama mais do que 50% do dia normal.
Incapacitado. Requer cuidado e assistência especial.	40		
Severamente incapacitado. Hospitalização indicada apesar de morte não iminente.	30	4	Incapaz de sair da cama.
Muito doente. Hospitalização necessária. Ativo tratamento suportivo necessário.	20		
Moribundo	10		
Morte	0		

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Consentimento Livre e Esclarecido para: ***Estudo Clínico de Fase II e Farmacocinético para o uso de Talidomida em Pacientes com Câncer Colorretal Metastático.***

Prezado Paciente,

Você recebeu o diagnóstico de um tumor maligno de intestino que progrediu após o tratamento inicial com cirurgia e/ou quimioterapia. Seus médicos trataram-lhe com um tratamento convencional de quimioterapia, mas agora houve evidência de progressão da sua doença, sem outras alternativas muito eficazes de tratamento quimioterápico.

Então, o que estamos lhe propondo é um tratamento, em estudo, com uma droga chamada Talidomida. A razão para o uso da Talidomida baseia-se no fato de que o crescimento progressivo de tumores como o seu é dependente da formação de novos vasos sanguíneos. Considerando que a Talidomida, em estudos recentes, demonstrou uma capacidade de inibir a formação destes vasos, esta droga surge como uma nova opção de tratamento, sendo utilizada pela primeira vez no seu tipo de doença.

Os principais objetivos deste estudo são:

- Investigar a taxa de resposta da Talidomida no controle da sua doença;
- Determinar os efeitos colaterais;
- Avaliar o tempo de permanência e a ação da Talidomida no seu organismo através de coletas de sangue (estudo de farmacocinética).

O tratamento será iniciado após uma avaliação clínica completa, ou seja, exames físico, de sangue e imagem (tomografia computadorizada abdominal, rx de torax), a fim de obtermos uma visão detalhada da extensão de sua doença.

A Talidomida será administrada em forma de cápsulas por via oral. Nos primeiros 14 dias, você receberá a dose de 200 mg à noite, com aumento de 200mg a cada 2 semanas até atingir a dose de 800mg/dia.

Você será avaliado em consulta médica ao final dos primeiros 14 dias de tratamento até a dose de 800mg ser alcançada e, após, a cada 30 dias.

A Talidomida pode apresentar os seguintes efeitos colaterais:

- tonturas;
- sonolência;
- alterações do humor;
- constipação;
- aumento do apetite;
- secura da boca;
- unhas quebradiças;
- vermelhidão nas palmas das mãos;
- inchaço facial e de membros;
- enjôo;
- prurido (coceira);
- perda da libido (diminuição do desejo sexual);
- neuropatia sensitivo-motora (formigamento e perda da sensibilidade nas mãos e/ou pés);

É importante salientar que os efeitos colaterais são reversíveis, ou seja, ao parar o tratamento os efeitos cessam, com exceção da neuropatia sensitivo-motora, que pode não reverter. Durante o tratamento, você não

deve dirigir e desenvolver atividades que exijam atenção por apresentar algum risco.

O tratamento será mantido enquanto você não apresentar efeitos colaterais indesejáveis e/ou graves, progressão da doença ou a critério médico. Além disso, você terá inteira liberdade de suspender a sua participação a qualquer momento, sem ter que apresentar qualquer razão para isso. A saída do estudo não afetará de modo algum o seu tratamento posterior, nem a sua relação com o médico ou com a equipe.

Os pacientes participantes do estudo serão acompanhados de acordo com a rotina de atendimento ambulatorial. A medicação em estudo e o acompanhamento médico não trarão custos ao paciente.

Durante o tratamento, você não deverá receber nenhuma medicação prescrita por outro médico, a menos que a equipe seja informada, ou no caso de alguma emergência.

Seu registro médico permanecerá confidencial, podendo, se necessário, ser consultado anonimamente por autoridades legalmente reconhecidas, ou por indivíduos que trabalhem diretamente com o médico responsável por este tratamento, observando o devido sigilo profissional.

No caso de qualquer dúvida ou necessidade você poderá entrar em contato com:

Dr: _____ Telefone: _____
Enfermeira: _____ Telefone: _____

Médico responsável pelo estudo: Gilberto Schwartzmann

Pedimos que, caso você concorde em realizar o tratamento, assine este consentimento de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde, de outubro de 1996, que assegura a proteção dos pacientes envolvidos em pesquisa biomédica.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição que garantiu sua aprovação.

Eu, abaixo assinado, de nome _____ confirmo que fui informado pelo médico _____ quanto aos riscos, vantagens e possíveis efeitos adversos que possam ser resultantes do tratamento. Apresento, pois, meu livre consentimento para participar deste estudo. Posso, a qualquer momento, optar por interrompê-lo sem motivo especial e sem qualquer prejuízo aos cuidados que tenho o direito de receber.

_____/_____/_____
(assinatura do paciente)

_____/_____/_____
(assinatura do médico responsável)

Eu abaixo assinado concordo em participar do estudo de farmacocinética.

_____/_____/_____
(assinatura do paciente) Data:...../...../.....

_____/_____/_____
(assinatura do investigador) Data:...../...../.....

_____/_____/_____
Data:...../...../.....

Assinatura de uma terceira pessoa (quando necessário: Nome, sobrenome, posição na família).