

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**HAGLEY WALSON SOARES LEITE
HENRY WALLACE SOARES LEITE**

**RESPOSTA TERAPÊUTICA DA TALIDOMIDA NA TELANGIECTASIA
HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA (SÍNDROME DE OSLER-WEBER-
RENDU): REVISÃO SISTEMÁTICA**

Campina Grande – PB

2015

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

HAGLEY WALSON SOARES LEITE

HENRY WALLACE SOARES LEITE

**RESPOSTA TERAPÊUTICA DA TALIDOMIDA NA TELANGIECTASIA
HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA (SÍNDROME DE OSLER-WEBER-
RENDU): REVISÃO SISTEMÁTICA**

Orientadora: Prof. Dra. Consuelo Padilha Vilar Salvador
Co-orientador: Prof. Valdevino Pedro Messias Neto

Monografia apresentada à Banca Examinadora de Graduação de Medicina, da Faculdade de Medicina de Campina Grande, Universidade Federal de Campina Grande, como pré-requisito para a conclusão da graduação do Curso de Medicina.

Campina Grande - PB

2015

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

L533r

Leite, Hagley Walson Soares.

Resposta Terapêutica da Talidomida na Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (Síndrome de Osler-Weber-Rendu): Revisão Sistemática /Hagley Walson Soares Leite, Henry Wallace Soares Leite. – Campina Grande, 2015.

38 f.; il; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2015.

Orientadora: Profa. Consuelo Padilha Vilar Salvador, Dra.

Co-Orientador: Prof. Valdevino Pedro Messias Neto

1.Talidomida. 2.Telangiectasia Hemorrágica Hereditária. 3.Síndrome de Osler-Weber-Rendu. I. Leite, Henry Wallace Soares. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.34-005.1

AGRADECIMENTOS

Hagley Walson Soares Leite

Ao meu Senhor Jesus, por todas as oportunidades e por ser o maior responsável na realização do sonho de me tornar médico.

Aos meus pais, Lúcia Maria Soares Leite e Henrique Diogenes Gonzaga Leite, pelo apoio incondicional e pelas orientações de vida.

À professora orientadora, Dra. Consuelo Padilha Vilar Salvador, e ao professor co-orientador, Valdevino Pedro Messias Neto, pelas importantes orientações e pela constante disponibilidade e dedicação para a realização deste trabalho.

À Anne Esther Ribeiro Targino, meu amor, pelo carinho e por sempre estar ao meu lado.

Aos meus irmãos, Henry Wallace Soares Leite e Harrison Warley Soares Leite, pelo companheirismo.

Henry Wallace Soares Leite

Ao Senhor Jesus por ter me dado a capacidade de amar e lutar pelo sonho de ser médico.

À minha amada esposa Raquel Janay Noronha Alves Leite pelo carinho e pelo apoio incondicional. Você foi a pessoa que me ajudou, inúmeras vezes, a encontrar soluções quando elas não pareciam existir. Além deste trabalho, dedico todo o meu amor a você.

Aos meus pais, Henrique Diogenes Gonzaga Leite e Lúcia Maria Soares Leite, que me deram a vida e que me ensinaram a vivê-la com dignidade.

Ao meu irmão Hagley Walson Soares Leite pela parceria e dedicação na realização deste trabalho.

Ao meu irmão Harrison Warley Soares Leite, e aos meus sobrinhos que, em momentos difíceis, me proporcionaram muito amor e verdadeiros sorrisos, fazendo-me esquecer dos meus medos e ansiedades.

À minha amada sogra Raquel Noronha Alves, pelos conselhos, incentivos e palavras de carinho nas horas mais difíceis. Aos meus cunhados por todo o auxílio e confiança depositada em mim.

À Dra. Celeide Farias que não mediu tempo e esforços para que eu alcançasse o meu objetivo.

A todos os meus professores e, em especial, a minha orientadora Dra. Consuêlo e ao meu co-orientador Valdevino Messias por transmitirem seus conhecimentos e por terem depositado confiança em mim, dedicando parte do seu tempo.

RESUMO

Introdução: A Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH) ou Síndrome de Osler-Weber-Rendu é uma rara displasia fibrovascular sistêmica caracterizada por sangramentos espontâneos e recorrentes. Pelo fato de ser uma patologia de difícil tratamento, todas as modalidades terapêuticas são paliativas. Neste contexto, novos estudos sobre o uso da talidomida nesta disfunção hemorrágica trazem uma nova perspectiva na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. **Objetivos:** Avaliar a resposta terapêutica e os efeitos adversos da talidomida no sangramento gastrointestinal e na epistaxe na THH. **Métodos:** Realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados do PUBMED e BVS/BIREME, de artigos publicados entre os anos de 2010 a 2015, em inglês, espanhol, português e italiano, utilizando as palavras – chave: “Thalidomide”, “Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia” e “Osler-Weber-Rendu Syndrome”. **Resultados:** Após realização de pré-seleção dos artigos por meio da leitura de títulos e resumos, 12 foram selecionados; desses, permaneceram na revisão oito artigos. **Discussão:** Os estudos, em geral, são concordantes sobre o potencial benefício da talidomida, que tem mostrado, em pacientes com THH, ser eficaz na redução da frequência e intensidade das hemorragias nasais e gastrointestinais, em melhorar o perfil hematológico e em reduzir a necessidade de transfusões sanguíneas. Foram observados também a piora do quadro clínico e aumento da necessidade de transfusões após a descontinuação da terapia. **Conclusão:** A talidomida parece ser um potencial candidato para o tratamento de epistaxe grave associado à THH não responsivo a terapias convencionais e para o sangramento gastrointestinal refratário secundário à angiodisplasia. Pesquisas futuras são necessárias e devem ser direcionadas para identificar a dose mínima eficaz de talidomida.

Palavras-chave: Talidomida. Telangiectasia Hemorrágica Hereditária. Síndrome de Osler-Weber-Rendu.

ABSTRACT

Background: Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) or Osler-Weber-Rendu Syndrome is a rare systemic fibrovascular dysplasia characterized by spontaneous and recurrent bleeding. Because it is a pathology of difficult treatment, all therapeutic modalities are palliative. In this context, further studies on the use of thalidomide in this hemorrhagic disorder bring a new perspective to improve the quality of life of the patients. **Objectives:** To evaluate the therapeutic response and adverse effects of thalidomide on gastrointestinal bleeding and epistaxis in HHT. **Methods:** A bibliographic survey in PUBMED and BVS/BIREME databases, of articles published between the years 2010 to 2015, in english, spanish, portuguese and italian languages, using the keywords: "Thalidomide", "Hereditary Hemorrhagic telangiectasia" and "Osler-Weber-Rendu Syndrome". **Results:** After performing pre-selection of the articles by reading titles and abstracts, 12 were selected; of these, remained in the review 8 articles. **Discussion:** The studies are generally concordant about the potential benefits of thalidomide, which has been shown, in patients with HHT, be effective in reducing the frequency and intensity of nosebleeds and gastrointestinal bleeding, in improving hematological profile and reduce the need for blood transfusions, as also noted the worsening of clinical condition and increased need for blood transfusions after discontinuation of therapy. **Conclusion:** Thalidomide appears to be a potential candidate for the treatment of severe epistaxis associated with HHT unresponsive to conventional therapies and for refractory gastrointestinal bleeding secondary to angiodysplasia. Future researches are needed and should be directed to identify the lowest effective dose of thalidomide.

Keywords: Thalidomide. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Osler-Weber-Rendu Syndrome.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios de Curação para diagnóstico de THH	13
Tabela 2. Artigos selecionados para o estudo	24
Tabela 3. Características clínicas dos pacientes com THH após tratamento com Talidomida	26
Tabela 4. Talidomida para epistaxe em pacientes com THH: resultados da literatura	32

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras 1 e 2. Estratégia para busca de artigos	20
Figura 3. Processo de seleção de artigos	21
Figura 4. Resultado da busca de artigos	23
Figura 5. Número de transfusões de concentrados de hemácias por ano, de 1998 a 2010	27
Figura 6. Comparação de eventos: antes e depois da introdução da Talidomida	28

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ALK1/ACVRL – 1	Activina Receptor-Like Kinase 1
AV	Arteriovenosa
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
ENG	Endoglin
Hb	Hemoglobina
MAV	Malformaoes Arteriovenosas
MAVP	Malformaoes Arteriovenosas Pulmonares
PDGF- β	Fator- β de Crescimento Derivado de Plaquetas
PET-TC	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia Computadorizada
TGF-β	Fator Beta de Transformao do Crescimento
THH	Telangiectasia Hemorrágica Hereditária
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TVP	Trombose Venosa Profunda
USG	Ultrassonografia
VCM	Volume Corpuscular Médio
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial dos Vasos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1 Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (Síndrome de Osler-Weber-Rendu).....	11
2.2 Talidomida	15
3 OBJETIVOS	18
3.1 Principal	18
3.2 Secundário	18
4 METODOLOGIA	19
4.1 Desenho do estudo.....	19
4.2 Elegibilidade dos estudos para serem incluídos na revisão sistemática	19
4.3 Fontes de informação usadas para a pesquisa da literatura	19
4.4 Estratégia de Pesquisa para Identificação dos Artigos	19
4.4.1 Estratégia de pesquisa nas Bases de Dados	19
4.5 Processo de seleção dos estudos para a revisão sistemática.....	21
4.6 Critérios de Seleção	22
4.6.1 Critérios de Inclusão	22
4.6.2 Critérios de Exclusão	22
5 RESULTADOS	23
5.1 Seleção dos artigos	23
5.2 Caracterização e resultados dos estudos	25
6 DISCUSSÃO	33
7 CONCLUSÕES	35
REFERÊNCIAS	36

1 INTRODUÇÃO

A Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH) ou Doença de Osler-Weber-Rendu é uma rara fibrodisplasia sistêmica, estudada nos campos da Hematologia e Otorrinolaringologia, de caráter autossômico dominante. Mapeamentos genéticos realizados em indivíduos portadores de THH identificaram mutações em genes situados nos cromossomos 9 e 12, que codificam as proteínas transmembranares das células endoteliais, a Endoglina (ENG) e a Activina Receptor-Like Kinase 1 (ALK1), respectivamente. Caracterizada por lesões angiodisplásicas (telangiectasias ou malformações arteriovenosas), apresenta uma incidência de 1 em cada 5000-8000 indivíduos.

A THH corresponde a uma patologia de difícil diagnóstico, o qual é feito mediante os Critérios de Curação. Atualmente, a abordagem terapêutica se dá de forma individualizada após análise das peculiaridades clínicas (sexo, idade, comorbidades, localização das telangiectasias, intensidade e frequência das epistaxes e/ou dos sangramentos gastrointestinais) de cada portador da doença. O tratamento é de difícil controle e paliativo, consistindo desde medicamentoso (estrogênio-progesterona, ácido aminocapróico) a cirúrgico (tamponamento, cauterização elétrica ou química, embolização, ligadura arterial). No entanto, não há consenso a respeito da melhor terapia a ser escolhida. Vários medicamentos estão sendo estudados atualmente na terapêutica desta patologia. Dentre eles destacam-se o ácido tranexâmico (agente antifibrinolítico), bevacizumab (anticorpo monoclonal com ação antineoplásica) e talidomida (por sua ação antiangiogênica e de maturação vascular).

A talidomida tem surgido neste contexto como potencialmente promissora por ser uma medicação com menos efeitos colaterais, de fácil acesso, baixo preço e de alta aceitação, quando comparada às demais drogas que estão em estudo, como as citadas anteriormente.

Por ser uma doença que cursa com recorrentes episódios de epistaxes e sangramentos gastrointestinais, de difícil controle, e por requerer a realização de inúmeras transfusões sanguíneas para tratamento das anemias, faz-se necessário o estudo de medicamentos que ajam na diminuição da intensidade e frequência desses sangramentos. Portanto, este trabalho apresenta como foco principal a

avaliação da resposta terapêutica da talidomida nos pacientes com THH, com o objetivo de avaliar a efetividade desta droga na melhora do quadro clínico e na consequente redução da necessidade de transfusões sanguíneas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (Síndrome de Osler-Weber-Rendu)

A Telangiectasia Hemorrágica Hereditária ou Síndrome de Osler-Weber-Rendu é uma rara displasia fibrovascular sistêmica, caracterizada por uma alteração da lâmina elástica e da camada muscular da parede dos vasos sanguíneos, o que as torna mais vulneráveis a traumatismos e rupturas espontâneas (GOULART, 2009).

A THH foi descrita pela primeira vez pelo médico Henry Gawen Sutton, em 1864. O mesmo relatou um distúrbio que apresentava epistaxe, telangiectasias cutâneas e sangramentos internos (CARPES *et al.*, 1999). Um ano após, Benjamin Guy Babington publicou o segundo artigo sobre o tema, descrevendo epistaxes de repetição em 5 gerações de uma família, sendo o primeiro a observar o caráter hereditário da doença. Em 1876, John Wickham Legg também descreveu a patologia, mas assim como Chiari em 1887 e Chauffadin, em 1896, não foram capazes de distingui-la da Hemofilia (MAUDONNET; GOMES; SAKANO, 2000; FUSHIZAKI *et al.*, 2003).

Somente em 1896, Louis Marie Rendu publicou a descrição de um homem com 52 anos com epistaxes recorrentes e com telangiectasias na pele da face e do tronco, além de lesões em lábios e palato mole. Foi o primeiro a suspeitar de lesões nasais como causas de epistaxes. Notou, também, a presença de sangramentos nasais na mãe e em um irmão do paciente (FUSHIZAKI, 2003). William Osler descreveu em 1901 um relato de três casos onde descreveu a hereditariedade da doença, bem como foi o primeiro a relatar que vísceras poderiam ser afetadas (FUSHIZAKI, 2003; GUTTMACHER; MARCHUK; WHITE, 1995; HAITJEMA *et al.*, 1996).

Em 1907, Frederick Parkes Weber ao descrever uma série de casos, observou a presença de lesões nos dedos, notadamente sob as unhas. Em 1909,

Hanes foi o primeiro a descrever os achados histopatológicos da doença quando ainda era um residente no Hospital Johns Hopkins e a criar o termo Telangiectasia Hemorrágica Hereditária. No entanto, a doença também é conhecida até o presente momento pelo epônimo de Síndrome de Rendu-Osler-Weber (FUSHIZAKI, 2003).

A THH classifica-se em 2 tipos, sendo o tipo 2 o mais frequente. Causada por mutações em genes que codificam proteínas transmembranares envolvidas na via de sinalização do Fator Beta de Transformação do Crescimento (TGF- β) e que são predominantemente expressas no endotélio vascular (GARCIA, 2007). Na THH tipo 1, ocorre uma mutação no gene da Endogлина (ENG) no cromossomo 9q344 e na THH tipo 2, ocorre uma mutação no gene da *Activina Receptor-Like Kinase 1* (ALK-1/ACVRL-1), no cromossomo 12q135.

Os dois genes codificam uma glicoproteína de membrana que é expressa principalmente em células do tecido endotelial. Esta glicoproteína constitui-se no receptor de superfície para o TGF- β que mediará a remodelação vascular por meio de efeitos na produção de matriz extracelular. O ENG, o ACVRL - 1 e a função do TGF- β são essenciais à angiogênese.

Trata-se de uma doença hereditária, com transmissão autossômica dominante. Em cerca de 20% dos casos ocorre sem histórico familiar, podendo se tratar de mutações esporádicas (CARPES *et al.*, 1999). É caracterizada por lesões angiодisplásicas – telangiectasias ou malformações arteriovenosas (MAV) – que afetam principalmente a pele e as membranas mucosas, o trato gastrointestinal, os pulmões e o cérebro (SARMENTO, 2007).

As telangiectasias consistem em dilatações focais das vênulas pós-capilares da derme superficial, seguidas pela dilatação e contorção acentuada das vênulas pré-capilares por toda a derme, e passam a ser constituídas por excessivas camadas de músculo liso. As arteríolas também se tornam dilatadas e formam conexões diretas com as vênulas, originando as conexões arteriovenosas. Durante esse processo, há acúmulo de infiltrado inflamatório mononuclear perivascular. A ausência dos vasos de resistência, decorrentes das dilatações arteriovenosas, condição exclusiva da THH, contribui para a severidade da hemorragia (ALBUQUERQUE *et al.*, 2005).

Um conjunto de fatores, tais como a falta da resistência capilar, a deficiência de fibras elásticas, a degeneração das fibras musculares das arteríolas (impedindo a vasoconstrição local), os defeitos nas junções intercelulares do endotélio e a

fragilidade do tecido perivascular levam ao agravamento e prolongamento do sangramento (SARMENTO, 2002).

Estudos epidemiológicos realizados na França, Dinamarca e Japão revelam uma incidência de 1 em 5.000-8.000 indivíduos e igual distribuição para ambos os sexos. Predomina na raça caucasiana, porém, há relatos da doença em todas as raças (BEGBIE; WALLACE; SHOVLIN, 2003).

A THH é uma patologia de difícil diagnóstico clínico, sendo muitas vezes confundida com outras disfunções hematológicas. O diagnóstico clínico é obtido através da análise dos Critérios de Curação (EDWARDS; MCVANEY, 2005; SHOVLIN *et al.*, 2000) descritos na tabela 1.

Tabela 1. Critérios de Curação para diagnóstico de THH

Critérios Diagnósticos
1. Epistaxes, que devem ser espontâneas ou recorrentes
2. Telangiectasias, múltiplas e em sítios característicos: lábios, cavidade oral, dedos, nariz
3. Lesões viscerais características em: Telangiectasias gastrointestinais (com ou sem sangramento) Malformações arteriovenosas pulmonares Malformações arteriovenosas hepáticas Malformações arteriovenosas cerebrais Malformações arteriovenosas espinhais
4. História familiar, com um descendente de primeiro grau diagnosticado com THH de acordo com estes critérios
O diagnóstico de THH é: Definitivo, se reunirem 3 ou mais critérios Possível, se reunirem 2 critérios Pouco provável, se reunirem menos de 2 critérios

Fonte: Shovlin C.L. *et al.*, **Am. J. Med.** Genet. n.91, 66-67, 2000

Alguns diagnósticos diferenciais devem ser considerados. As Telangiectasias Cutâneas Idiopáticas estão presentes em indivíduos com idade mais avançada e não se acompanham de sangramentos por não afetarem a mucosa dos tratos respiratório ou digestivo. Outro é a Síndrome CREST (*Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophagus hymotility, Sclerodermia, Telangiectasias*), uma variação da Esclerodermia, com evolução mais indolente e limitada, caracterizada por calcinose, fenômeno de Raynaud, alterações da motilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia. Esta síndrome pode, ocasionalmente, apresentar ocorrência familiar. As telangiectasias cutâneo-mucosas são morfológicamente indistinguíveis

das presentes na THH. Hemorragia digestiva por sangramento de telangiectasias gastrointestinais já foi descrito na Síndrome CREST, mas em geral o sangramento não é a manifestação que predomina no quadro clínico como na THH. A presença de outras manifestações clínicas bem como a detecção de anticorpos anti-centrômeros é típica da síndrome e permite uma diferenciação relativamente simples da THH.

Outra doença que deve ser afastada é a Síndrome de Ataxia-Telangiectasia, uma síndrome complexa com anormalidades neurológicas, imunológicas, endocrinológicas, hepáticas e cutâneas, cujos aspectos clínicos mais proeminentes são a ataxia cerebelar progressiva, as telangiectasias nas conjuntivas bulbares e regiões da pele expostas ao sol. As telangiectasias nesta síndrome, no entanto, surgem em idade pré-escolar e, diferente do que ocorre na THH, as sinusites e pneumonias recorrentes é que chamam atenção ao invés das epistaxes e/ou sangramentos gastrointestinais.

Podemos citar também as epistaxes secundárias a traumas, tumores, coagulopatias e principalmente aquelas de causa desconhecida (BYAHATTI; REBEIZ; SHAPSHAY, 1997). Em geral, os pacientes com THH apresentam função trombocitária e provas de coagulação normais, embora haja raros casos descritos na literatura de associação com a Doença de von Willebrand (AHR *et al.*, 1977).

Em geral, o tratamento destina-se a controlar os sintomas locais e sistêmicos. É importante o rastreamento e vigilância das lesões, bem como medidas para evitar complicações associadas com as MAV (sendo estas, insuficiência cardíaca, ascite, hemorragia varicosa). Atualmente, não há consenso a respeito da melhor opção terapêutica. Múltiplas lesões disseminadas por toda a superfície da mucosa são comuns em indivíduos afetados, tornando o tratamento local difícil. É de fundamental importância promover o controle da doença pelo maior tempo possível, procurando minimizar o número de intervenções e evitar a ocorrência de sequelas futuras. As opções de tratamento para a anemia resultante das epistaxes e/ou dos sangramentos gastrointestinais secundários a angiodisplasias correspondem à suplementação de ferro e às transfusões sanguíneas. Para a epistaxe, variam desde tamponamentos nasais anteriores e posteriores, cauterização química ou a laser das lesões, até a tratamentos cirúrgicos, como a dermosseptoplastia (que consiste na remoção da mucosa do septo nasal, sendo então substituída por um fino enxerto de pele) e o fechamento da cavidade nasal pela técnica de Young, que consiste no

fechamento uni ou bilateral da cavidade nasal, evitando a turbulência e o ressecamento causado pelo constante fluxo de ar através das telangiectasias (GUTTMACHER; MARCHUK; WHITE, 1995; HAITJEMA *et al.*, 1996). Devido ao avanço dos procedimentos diagnósticos por imagem, atualmente é possível realizar a embolização das artérias maxilar, etmoidal ou esfenoidal, como também a ligadura das artérias maxilar ou palatina nos casos recorrentes, na tentativa de conter o sangramento e melhorar o quadro de anemia (GUTTMACHER; MARCHUK; WHITE, 1995).

2.2 Talidomida

A Talidomida foi sintetizada na Alemanha Ocidental, em 1953, pelos pesquisadores da *Chemie Grunenthal (CH)*, H. Wirth e N. Mueckler, como parte de um programa de desenvolvimento de novas substâncias com propriedades anti-histamínicas no tratamento de alergias. Estudos em animais falharam na confirmação desse efeito, mas comprovaram uma propriedade potencial capaz de induzir sono profundo e duradouro, confirmando sua eficácia como um fármaco sedativo e hipnótico, sem provocar efeitos colaterais no dia seguinte (SALDANHA, 1994).

Nesse período, os testes realizados em animais (estes restringiam-se a ratos e, raramente, aves ou porcos) não demonstraram sua toxicidade, assim como não estabeleceram a sua dose letal.

O fármaco foi lançado no mercado em 1956, como um medicamento anti-gripal, com a marca registrada Grippex®. Reconhecidos os seus efeitos sedativos e apesar dos resultados não satisfatórios, para a segurança do seu uso em seres humanos, a CH lançou o medicamento Contergan®, como sedativo, em outubro de 1957. Tornou-se em pouco tempo um dos medicamentos mais vendidos na Alemanha, sendo anunciado pela CH como "inteiramente atóxico", "completamente inócuo", "completamente seguro" e vendido sem prescrição médica.

Em agosto de 1956, a CH informou uma série de indicações terapêuticas da talidomida, como: irritabilidade, baixa concentração, estado de pânico, ejaculação precoce, tensão pré-menstrual, distúrbios funcionais do estômago e vesícula biliar, doenças infecciosas febris, depressão leve, ansiedade, hipertireoidismo e tuberculose. Indicado também como antiemético, na Alemanha chegou a ser

descrito como o melhor medicamento para ser administrado a gestantes e lactantes (DARCY; GRIFFIN, 1994).

A partir de 1959, inicialmente na Alemanha, os médicos começaram a relatar o aumento da incidência de nascimento de crianças com defeitos estruturais. Com maior frequência, a ausência das extremidades superiores, como os ossos do rádio, ulna e úmero e, às vezes, malformações nas extremidades inferiores. A essa síndrome foi dado o nome de Focomelia, pela semelhança daquelas crianças com a forma externa das focas. Os defeitos no nascimento incluíram também surdez, cegueira, fenda palatina, paralisia facial, anomalia craniofacial, ausência de orelha, ouvido pequeno, malformações nos órgãos internos, defeitos no coração, anomalia urogenital e intestinal e ausência de um dos pulmões (DARCY; GRIFFIN, 1994; MELLIN; KATZENSTEIN, 1962; STIRLING; SHERMAN; STRAUSS, 1997).

Em novembro de 1961, foi durante o *North Rhein-Westphalia Pediatric Meeting* em Dusseldorf, Alemanha, que o pesquisador Lenz, após a apresentação de 34 casos de recém-nascidos com graves deformidades das extremidades, em pesquisa realizada por Pfeiffer & Kosenow, levantou publicamente a possibilidade de as anomalias congênitas relatadas terem sido provocadas pelo consumo de talidomida durante a gestação (MELLIN; KATZENSTEIN, 1962).

A talidomida tornou-se disponível no Brasil em março de 1958. Foi comercializada por vários laboratórios, com os nomes Ectiluram®, Ondosil®, Sedalis®, Sedim®, Verdil®, Slip®. Continuou a ser utilizada, mesmo após a sua retirada do mercado mundial, até junho de 1962, devido à falta de informação, descontrolado na distribuição, omissão governamental, automedicação e poder econômico dos laboratórios.

Os primeiros casos de malformações congênitas em recém-nascidos foram relatados a partir de 1960. A partir de 1962, com o reconhecimento da Talidomida como o medicamento responsável pela síndrome, o Governo Federal do Brasil, através do Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina e Farmácia (SNFMF) cassou a licença dos produtos contendo Talidomida. Oficialmente, esses medicamentos não poderiam estar sendo comercializados no final de 1962, conforme o Termo de Inutilização do Medicamento, datado de 13 de novembro de 1962; porém o ato só foi formalmente estabelecido, em 30 de junho de 1964 (SALDANHA,1994; OLIVEIRA *et al.*, 1999).

No período compreendido entre 1962 e 1965, a talidomida foi banida de quase todo o mundo. De acordo com informações obtidas junto à Associação Brasileira dos Portadores da Síndrome da Talidomida (ABPST), esse medicamento só foi de fato retirado do mercado brasileiro em 1965, ou seja, com pelo menos quatro anos de atraso. Cerca de 10 mil crianças nasceram com severas deformações durante a introdução e remoção da talidomida do mercado.

No Brasil, o medicamento foi proibido, mas voltou a ser indicado em casos específicos. A Lei 10.651, de 16 de abril de 2003, prevê que o medicamento seja usado no tratamento de Mieloma Múltiplo refratário à quimioterapia, em casos graves de Reação Hansênica Tipo II (Eritema Nodoso), cuja terapêutica tradicional seja insatisfatória, doenças crônico-degenerativas (como o Lúpus Eritematoso) e algumas doenças oportunistas, como úlceras aftosas, que afetam portadores do HIV, mas principalmente no tratamento da Hanseníase.

Além de ser teratogênica, a terapêutica com talidomida pode cursar com inúmeros efeitos adversos, destacando-se, pela elevada frequência: hipocalcemia (72%), edema (57%), neuropatia sensitiva (54%), dispneia (42%), fraqueza muscular (40%), sonolência (36%), neutropenia (31%), confusão mental (28%) e tromboembolismo venoso (23%), com aumento do risco de desenvolver esta última condição em 2,6 vezes (LEXICOMP, 2012; ELACCAOUI; SHAMSEDDEEN; TAHER, 2012).

O mecanismo responsável pela atividade clínica do medicamento não foi completamente elucidado, apesar de ter sido, primeiramente, reconhecido como agente sedativo. No entanto, estudos demonstram a sua capacidade em inibir a produção do fator de necrose tumoral (TNF-alfa), um potente estimulador da inflamação (*Clinical Pharmacology Online*, 2012; U.S. Food and Drug Administration, 2000).

O efeito teratogênico da Talidomida se dá devido à inibição da angiogênese (formação de novos capilares) pela inibição do *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF). Os estudos têm demonstrado que este fator estimula o crescimento dos membros superiores e inferiores. No entanto, esta ação inibitória é importante para tratamento da angiodisplasia que ocorre na THH.

3 OBJETIVOS

3.1 Principal

Avaliar a resposta terapêutica da Talidomida no sangramento gastrointestinal e na epistaxe na Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (Síndrome de Osler-Weber-Rendu).

3.2 Secundário

Avaliar os efeitos adversos do uso da Talidomida no tratamento da mesma patologia.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Revisão sistemática da literatura.

4.2 Elegibilidade dos estudos para serem incluídos na revisão sistemática

Foram considerados artigos publicados entre os anos de 2010 a 2015, de língua portuguesa, inglesa, espanhola ou italiana. Nessa revisão sistemática, foram analisados estudos de coorte, revisões sistemáticas e estudos transversais que possuíam resumo, materiais e métodos, publicados em revistas indexadas.

4.3 Fontes de informação usadas para a pesquisa da literatura

Para o presente estudo, as fontes de informação para pesquisa foram o PUBMED e o BVS/BIREME.

4.4 Estratégia de Pesquisa para Identificação dos Artigos

Para a realização da pesquisa no PUBMED e na BVS/BIREME, foi utilizada a estratégia de busca por palavras-chave. A identificação dos estudos originais ocorreu através da consulta aos bancos de dados eletrônicos:

1. Acesso através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/BIREME): <http://regional.bvsalud.org/php/index.php>.
2. Acesso através do PUBMED: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

4.4.1 Estratégia de pesquisa nas Bases de Dados

Os descritores usados na busca eletrônica dos estudos publicados foram definidas para a pesquisa nas Bases de Dados:

1. *Thalidomide and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia*;
2. *Thalidomide and Osler-Weber-Rendu Syndrome*.

Figura 1. Estratégia para busca de artigos

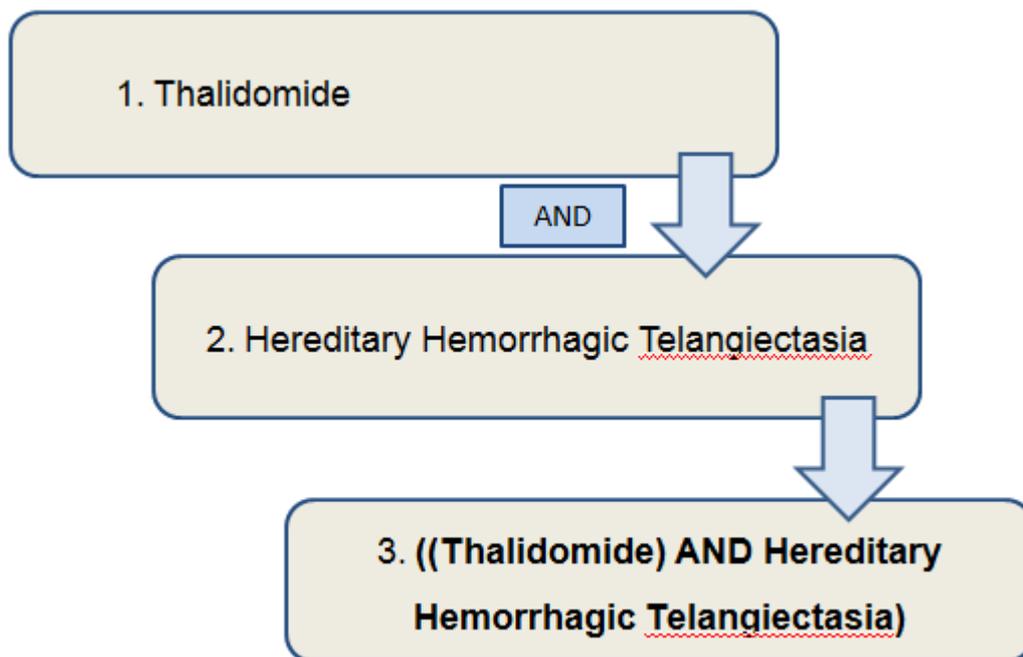
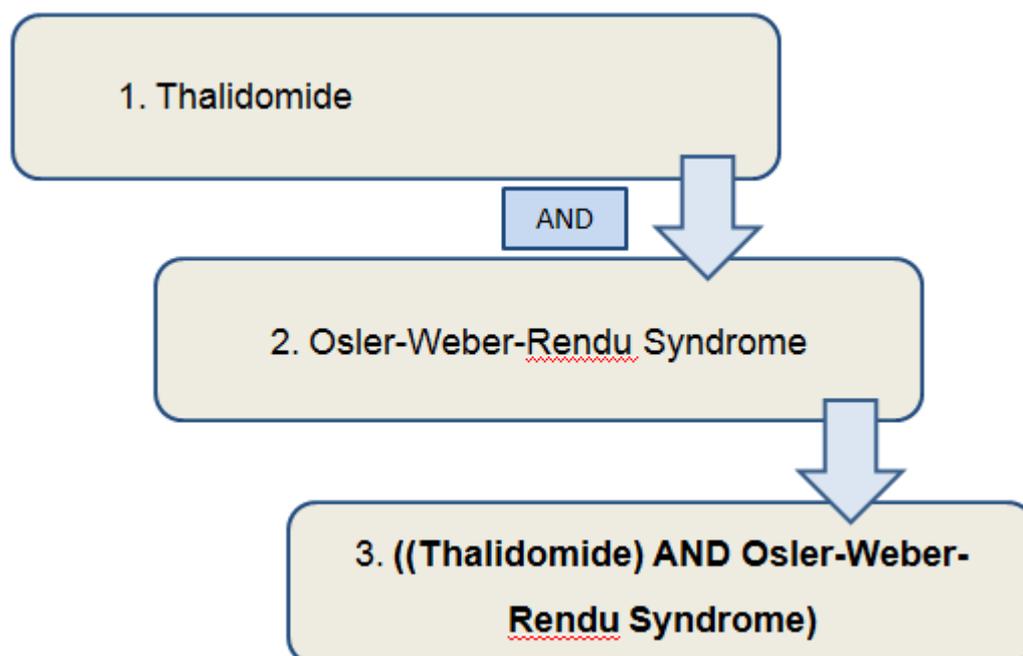


Figura 2. Estratégia para busca de artigos

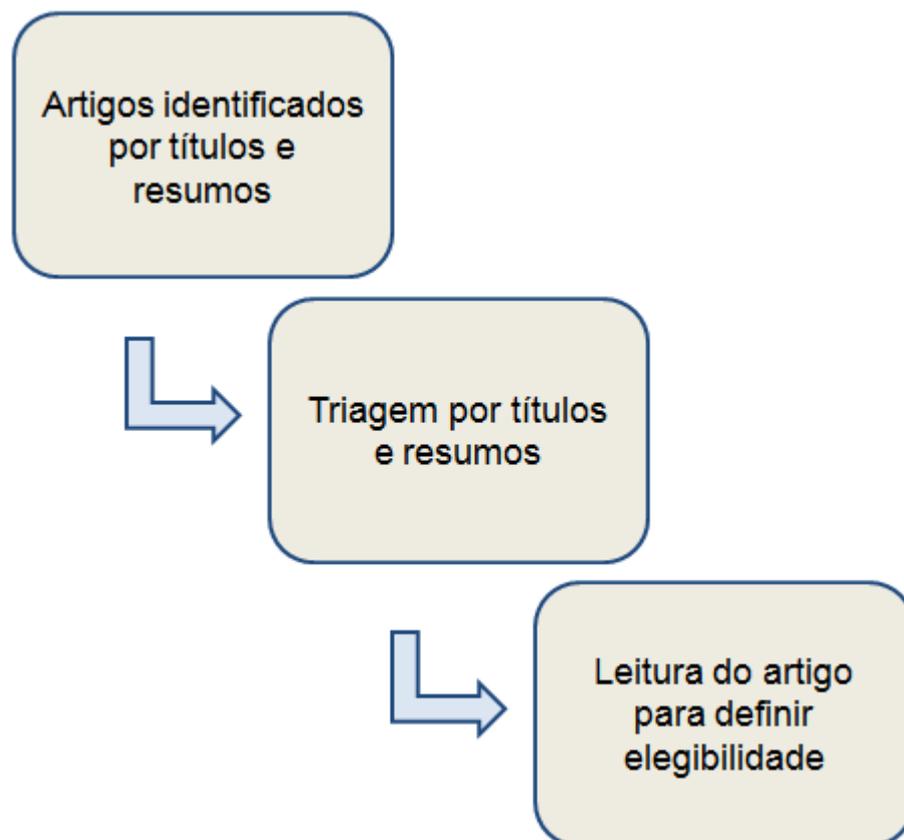


4.5 Processo de seleção dos estudos para a revisão sistemática

1. Os artigos selecionados pela leitura do título e resumos foram avaliados por dois revisores (A e B), independentemente, segundo os critérios de inclusão e exclusão. As discordâncias foram submetidas à avaliação em conjunto para inclusão ou exclusão, em consenso.
2. Leitura do artigo completo pelos dois revisores para seleção ou exclusão do artigo. As discordâncias também foram submetidas à avaliação em conjunto para inclusão ou exclusão, em consenso.

A **Figura 3** representa o processo utilizado para selecionar os artigos para a revisão sistemática.

Figura 3. Processo de seleção de artigos



4.6 Critérios de Seleção

4.6.1 Critérios de Inclusão:

1. Estudos publicados no período de 2010 a 2015;
2. Publicações em Inglês, Português, Espanhol e Italiano;
3. Estudos com o objetivo principal ou secundário de avaliar a monoterapia da Talidomida na Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (Síndrome Osler-Weber-Rendu).

4.6.2 Critérios de Exclusão:

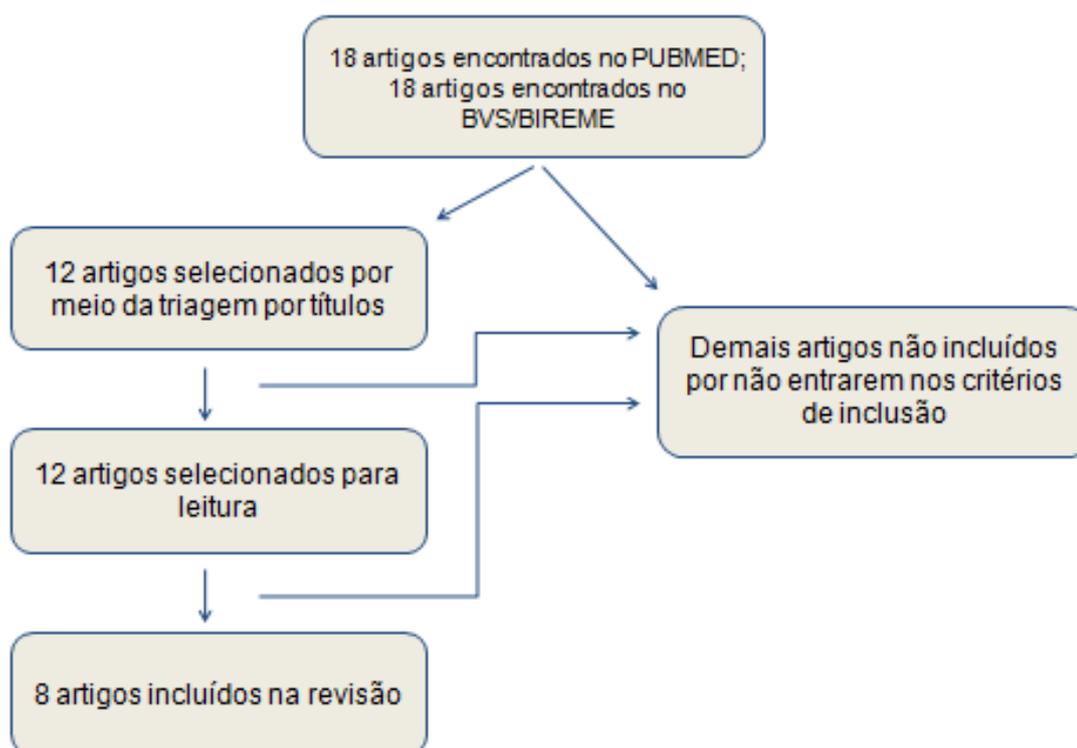
1. Estudos publicados em períodos não previstos nos critérios de inclusão;
2. Artigos publicados em idiomas não previstos nos critérios de inclusão;
3. Estudos que envolviam terapias em associação com a Talidomida;
4. Artigos que não envolviam resposta terapêutica da talidomida na Telangiectasia Hemorrágica Hereditária ou que discorriam apenas sobre a fisiopatologia e genética da talidomida nesta patologia.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos artigos

Após pesquisa realizada por meio da metodologia supracitada, foram encontrados 18 artigos no PUBMED e 18 artigos no BVS/BIREME. Desses, a maior parte estava presente em ambas as fontes. Foram selecionados 12 artigos relacionados ao tema a partir da seleção pelos títulos; 12 foram elencados para leitura final após revisão dos resumos e, por vezes, da metodologia dos artigos e, ao final, 8 foram incluídos na presente revisão. A Figura 4 representa o resultado da busca de artigos na literatura.

Figura 4. Resultado da busca de artigos



Inicialmente, na triagem por títulos e resumos, três artigos foram excluídos pelo idioma (tcheco, alemão e francês), dois foram descartados pelos anos de publicação (antes de 2010) e, por fim, duas publicações, por estudarem outras medicações (Lenalidomida e Bevacizumab). Após a leitura dos 12 artigos selecionados, quatro foram excluídos por não envolverem resposta terapêutica da

talidomida ou por discorrerem apenas sobre a fisiopatologia e genética da talidomida nesta patologia.

Os oito artigos incluídos na revisão foram publicados no período de 2010 a 2013, em língua inglesa, e têm desenhos variados. O Quadro 1 dispõe os artigos selecionados para o estudo, com seus respectivos autores, ano de publicação e as revistas nas quais foram publicados.

Tabela 2. Artigos selecionados para o estudo

Artigo	Autores	Ano de Publicação	Revista
Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia	Lebrin <i>et al.</i>	2010	Nature Medicine;16:420-428
A Case Report of a Patient with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Treated Successively with Thalidomide and Bevacizumab	Amanzada <i>et al.</i>	2010	Case Reports in Oncology;3:463–470
Successful treatment of bleeding gastrointestinal angiodysplasia in hereditary haemorrhagic telangiectasia with thalidomide	Alam <i>et al.</i>	2011	BMJ Case Reports; doi:10.1136/bcr.08.2011.4585
Long-Term Therapy With Thalidomide in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Case Report and Literature Review	Chen <i>et al.</i>	2012	The Journal of Clinical Pharmacology 52(9): 1436-40
Deep vein thrombosis induced by thalidomide to control epistaxis secondary to hereditary haemorrhagic telangiectasia	Penaloza <i>et al.</i>	2011	Fibrinolysis 22:616-618
Successful treatment of thalidomide for recurrent bleeding due to gastric angiodysplasia in hereditary hemorrhagic telangiectasia	Wang <i>et al.</i>	2013	European Review for Medical and Pharmacological Sciences; 17: 1114-1116
Therapeutic effects of thalidomide in hematologic disorders: a review	Miao Xu <i>et al.</i>	2013	Frontiers in Medicine, 7(3): 290–300
Novel treatments for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review of the clinical experience with thalidomide	M. Franchini <i>et al.</i>	2013	Journal of Thrombosis and Thrombolysis 36:355–357

5.2 Caracterização e resultados dos estudos

Dos artigos selecionados, quatro são relatos de caso, um é revisão da literatura, um é relato de caso com revisão da literatura, um estudo é coorte prospectivo e, por fim, um é revisão sistemática sem metanálise.

- Lebrin *et al.* (2010) realizou um estudo do tipo coorte prospectivo, comparando a resposta terapêutica de pacientes que fizeram uso da talidomida ao grupo controle que não fez uso do tratamento;
- Amanzada *et al.* (2010) realizou um estudo do tipo relato de caso, mostrando o efeito da talidomida em um paciente;
- Alam *et al.* (2011) realizou um estudo do tipo relato de caso, mostrando o efeito da talidomida no sangramento gastrointestinal de um paciente;
- Chen *et al.* (2012) realizou um estudo do tipo relato de caso e revisão da literatura sobre o tratamento de longa data de um paciente com talidomida;
- Penaloza *et al.* (2011) realizou um estudo do tipo relato de caso, mostrando um caso de trombose venosa profunda como efeito colateral do tratamento da talidomida em uma paciente;
- Wang *et al.* (2013) realizou um estudo do tipo relato de caso, mostrando o efeito da talidomida no sangramento gastrointestinal recorrente de um paciente;
- Miao Xu *et al.* (2013) realizou um estudo do tipo revisão da literatura sobre os efeitos da talidomida em patologias hematológicas;
- Franchini *et al.* (2013) realizou um estudo do tipo revisão sistemática sem metanálise, mostrando resultados do uso da talidomida em 29 pacientes.

O estudo de Lebrin *et al.* (2010) tratou com talidomida 7 pacientes portadores de THH, com epistaxes severas e recorrentes. A dose ministrada foi comparada à prescrita na década de 1960 para tratar náusea em gestantes. Os pacientes com THH tinham idades entre 48-75 anos e tinham mutações no *ENG* ou *ACVRL1*. A administração oral de 100 mg ao dia de talidomida baixou significativamente ($P \leq 0.05$) a frequência de epistaxe em seis dos sete pacientes, assim como reduziu a duração dos episódios em três dos quatro pacientes (para os quais os dados foram disponíveis), tudo dentro de um mês da administração da primeira dose, como

representado na Tabela 2. A média da concentração da hemoglobina no sangue periférico aumentou, em cinco de seis pacientes, sem necessidade de suplementação adicional de ferro na dieta.

Tabela 3. Características clínicas dos pacientes com THH após tratamento com Talidomida

Subject	Nosebleeds						Number of blood transfusions		Median hemoglobin concentration		
	1 month before thalidomide			After 3 months of thalidomide			Year before	Year after	12 months before	During thalidomide	12 months after
	Severity of bleeding	Number per week	Duration (min)	Severity of bleeding	Number per week	Duration (min)					
1	**	32	NA	*	11	NA	1	0	5.75	6.2	NA
2	**	32	25-30	*	2	<5	6	0	6.70	8.6 [§]	7.4
3	**	35	15-20	**	35	5-15	NA	NA	5.45	6.55 [§]	5.6
4	***	21	15-20	*	14	10	0	0	6.70	7.85 [§]	7.4
5	**	35	NA	*	3	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	**	18	NA	**	1	NA	0	0	6.6	8.7 [§]	8
7 [#]	***	26	20-25	**	20	15-20	0	0	5.1	6.9 [§]	6.5
8 [#]	***	NA	20-60				3		4.75		
9 [#]	**	28	30				NA		7.20		
10 [#]	***	59	10-90				8		4.3		

We treated subjects 1-7 with thalidomide; subjects 8-10 were untreated controls.

[#] indicates the subjects in Figure 4c. *, mild; **, moderate; ***, severe. NA, not available. [§] $P < 0.05$ for comparisons of values before and during thalidomide treatment.

Fonte: Lebrin et al (2010), *Nature Medicine*;16:420-428

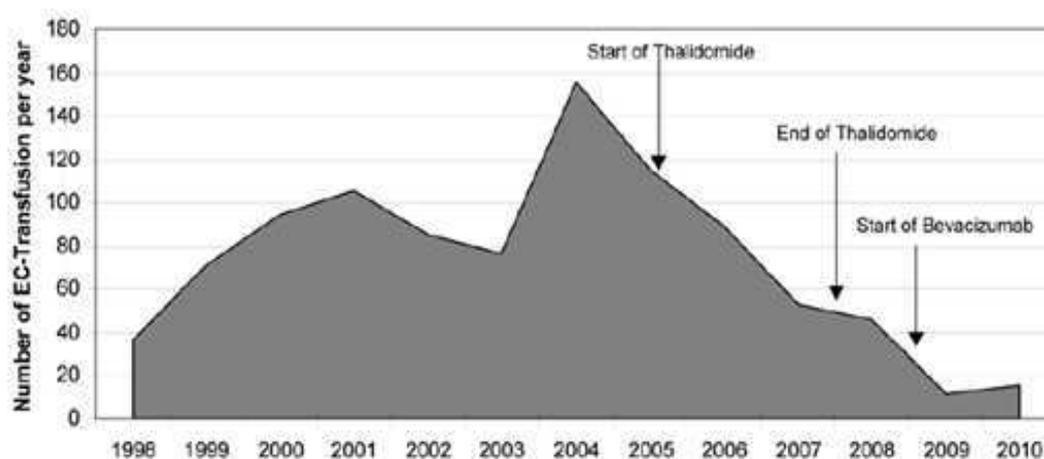
Antes do tratamento, quatro indivíduos que sofriam de 18-32 episódios de epistaxe por semana necessitaram de 1-6 transfusões sanguíneas por ano para prevenir anemia. Estes quatro pacientes não necessitaram de transfusões sanguíneas depois de serem tratados com talidomida entre o seguimento de 6 meses a 5 anos. Seis dos sete pacientes tratados apresentaram alguns efeitos colaterais: leve constipação, perda da libido, sonolência e letargia; o paciente restante parou o tratamento após 19 meses da primeira dose devido à neuropatia periférica. Neste indivíduo e em outros dois que pararam o tratamento por razões não relatadas a efeitos colaterais, a epistaxe retornou após a cessação do tratamento. Concentrações de hemoglobina para dois dos sujeitos caiu significativamente ($P \leq 0.05$) em relação aos níveis pré-tratamento; para o terceiro, a queda foi significativa. Sujeitos do grupo controle, com THH, mas não tratados com talidomida, tiveram consistentemente concentrações mais baixas de hemoglobina do que aqueles tratados.

O estudo também mostrou que a administração de talidomida pode estimular a maturação de vasos através da modulação da sinalização do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF- β), de células endoteliais para pericitos, como também pode afetar diretamente o comportamento das células murais e induzir o recrutamento destas.

O estudo de Amanzada *et al.* (2010) relata o caso de uma mulher de 59 anos de idade com história de THH há 20 anos. Foram diagnosticadas múltiplas angiodisplasias no trato gastrointestinal por meio de investigações endoscópicas. Algumas intervenções endoscópicas foram feitas, mas as frequências das transfusões sanguíneas requeridas não reduziram após estas intervenções. Uma malformação arteriovenosa no lobo inferior do pulmão direito foi descoberta.

Para reduzir a frequência de transfusões sanguíneas foi iniciada terapia com Talidomida (200 mg/dia). Após essa terapia, a frequência de transfusões diminuiu marcadamente. Essa terapia foi continuada por mais 2 anos, até que foi descontinuada devido à deterioração da função pulmonar. Após o termino da terapia com talidomida, um aumento da necessidade de transfusões foi perceptível. Sob o uso da terapêutica com talidomida houve a redução de metade do número de transfusões sanguíneas por ano, como representado na Figura 5.

Figura 5. Número de transfusões de concentrados de hemácias por ano, de 1998 a 2010



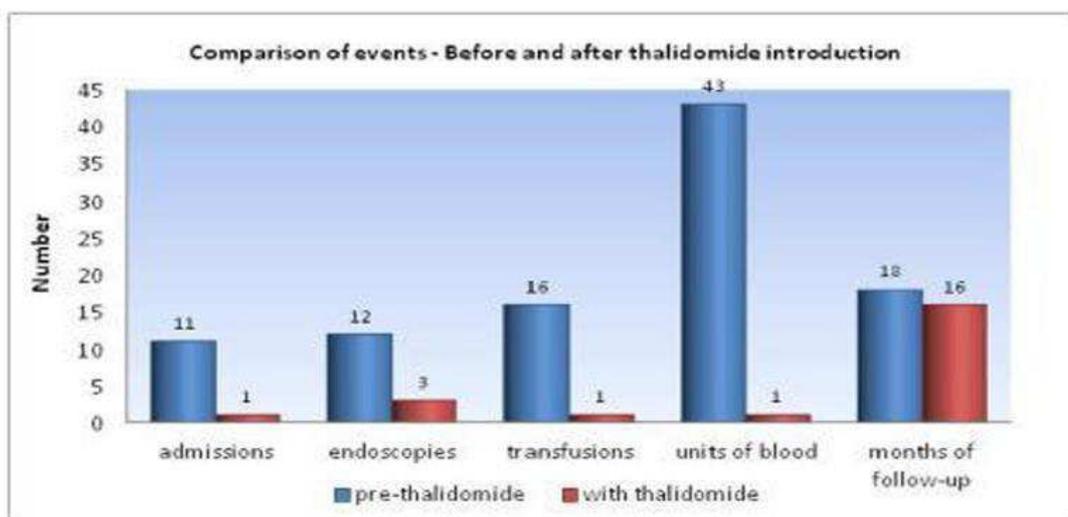
Fonte: Amanzada et al (2010), **Case Reports in Oncology**;3:463–470

O estudo de Alam *et al.* (2011) relata o caso de uma mulher de 77 anos com história de insuficiência cardíaca e fibrilação atrial, apresentando frequentemente sintomas de anemia, mal-estar e diminuição da tolerância aos exercícios. Estava fazendo uso de sulfato ferroso há alguns meses. Foi diagnosticada em 1990 com THH e sua família tinha histórico desta patologia.

Durante um período de 18 meses, foi admitida 11 vezes no serviço médico com anemia sintomática e melena e recebeu 44 unidades de concentrados de hemácias. Esôfagogastroduodenoscopia e cápsula endoscópica revelaram angiodisplasias em região gástrica e em intestino delgado. Terapia hormonal (etilestradiol 100 mcg ao dia) e agente antifibrinolítico (ácido tranexâmico 500 mg 3x ao dia) foram feitos, porém sem benefícios.

Neste momento, foi iniciado talidomida 100 mg. Houve uma melhora sintomática considerável após o início deste tratamento. A paciente necessitou apenas de transfusão de uma unidade nas 8 semanas seguintes e permaneceu livre de transfusão nos próximos 14 meses. A medicação foi mantida na dose de 100 mg/dia por um período de 16 meses e a hemoglobina após esse período passou de 5.8 g/dL para 13.0 g/dL. Desde a talidomida, apresentou uma significativa redução nas admissões hospitalares, número de endoscopias feitas e necessidade de transfusão, como ilustrado na Figura 6. A paciente também teve uma melhora em sua qualidade de vida sem qualquer efeito colateral relacionado ao tratamento.

Figura 6. Comparação de eventos: antes e depois da introdução da talidomida



Fonte: Alam et al (2011), **BMJ Case Reports**

O estudo de Chen *et al.* (2012) relata o caso de uma paciente do sexo feminino, de 38 anos, diagnosticada com THH e MAVs pulmonares e hepáticas há 12 anos. Ela inicialmente apresentou dispneia pós-parto. Radiografia de tórax mostrou nódulos no lobo inferior do pulmão esquerdo. Posteriormente, TC de tórax e abdome e RM revelaram MAVs no lobo inferior do pulmão esquerdo e no fígado, os quais foram confirmados pela angiografia. Embolização transarterial da artéria segmentar laterobasal foi realizada, havendo melhora da dispneia da paciente. Após a melhora sintomática inicial, a paciente desenvolveu dispneia progressiva recorrente e ortopneia, com melena e edema bilateral progressivo em membros inferiores. Foi admitida com quadro de insuficiência cardíaca direita por hipertensão pulmonar e severa anemia (Hb 3,8 mmol/mL). Ecografia cardíaca revelou severa hipertensão pulmonar e regurgitação tricúspide. Cateterização cardíaca foi realizada, a qual revelou fistula AV pulmonar bilateral, pequena e residual. TC de tórax e abdome mostraram duas MAVs nos segmentos basais de ambos os pulmões e telangiectasias difusas no fígado, como também artérias hepáticas periféricas dilatadas e tortuosas. A paciente necessitou de frequentes transfusões sanguíneas, teve intolerância a exercícios e tornou-se incapaz de realizar atividades diárias. A avaliação da paciente para transplante de pulmão e fígado foi iniciada.

Talidomida 50 mg foi administrada duas vezes ao dia de forma empírica pelos 6 meses seguintes. Como resultado do tratamento, o sangramento gastrointestinal melhorou, os níveis de Hb se estabilizaram por volta de 3,7 mmol/mL, a frequência de transfusão sanguínea reduziu de 12 vezes para uma ao mês. A paciente pôde realizar suas atividades diárias sem desenvolver dispneia ao exercício, indicando aumento da tolerância ao exercício. A paciente não teve nenhum efeito adverso da talidomida. TC de seguimento e imagens reconstrutivas obtidas 6 meses após o início do tratamento mostraram diminuição no grau de MAVs pulmonar e intra-hepática. Subsequentemente, a paciente descontinuou a talidomida por vontade própria porque ela experimentou melhoria contínua.

Logo depois, ela foi internada por dispneia recorrente e persistente, fezes escurecidas e sobrecarga de líquidos. Ela também teve uma sensação de letargia e incapacidade de realizar suas atividades diárias desde a descontinuação da talidomida. A droga foi reiniciada para o manejo da severa anemia (Hb 2,29

mmol/mL). A paciente de repente desenvolveu taquiarritmia, com dessaturação de oxigênio. A mesma veio a óbito dentro de um mês da descontinuação da talidomida.

O estudo de Penalzoza *et al.* (2011) relata um caso de uma paciente de 59 anos com THH decorrente de uma mutação no gene ALK-1 e que apresentava severas e recorrentes epistaxes refratárias a tratamentos clínicos e cirúrgicos locais. Seguindo os promissores resultados do estudo de Lebrin *et al.* (2010), a decisão foi tomada para realização de um teste terapêutico com talidomida. A paciente tinha um passado de adenocarcinoma pulmonar com uma metástase cerebral isolada, tratada com excisão cirúrgica, quimioterapia sistêmica e radioterapia no cérebro e no mediastino. Posteriormente, uma lobectomia no lobo superior do pulmão esquerdo foi realizada e a completa remissão foi confirmada pelo PET-TC. A paciente não tinha histórico pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso e nenhum outro fator de risco para doença tromboembólica.

Foi iniciado tratamento com talidomida 100 mg/dia. Após 4 semanas, a paciente evoluiu com sensibilidade localizada ao longo do sistema venoso profundo, presença de veias superficiais colaterais, dor e edema agudo na perna esquerda. Ela não apresentou dispneia ou dor torácica. Escore de Wells revelou uma alta probabilidade clínica de trombose venosa profunda (TVP). O nível do D-dímero era 900 ng/mL (valor normal <500 ng/mL). Investigações adicionais mostraram anemia microcítica (Hb 9.5 g/dL e VCM 82.1 fl). USG mostrou uma extensa trombose venosa femoropoplíteia.

A talidomida foi suspensa e foi iniciada anticoagulação com heparina de baixo peso molecular (HBPM): enoxaparina 1 mg/kg duas vezes ao dia. Após 6 semanas de anticoagulação, uma USG confirmou a persistência da trombose venosa profunda. O tratamento com HBPM estava associado com episódios diários de epistaxe, o que resultou na piora da anemia (Hb 6.5 g/dL), sendo tratada com transfusões de concentrados de hemácias e suplementação de ferro endovenoso. Depois de 4 meses de tratamento, a anticoagulação com HBPM foi suspensa devido à persistência da epistaxe e anemia grave. Repetido PET-TC confirmou persistente remissão do carcinoma pulmonar.

O estudo de Wang *et al.* (2013) relata o caso de um paciente chinês, de 77 anos de idade, sexo masculino, com queixa de fezes escurecidas recorrentes por 9 meses. Tinha história prévia de epistaxe há alguns anos. Apresentou quadro de

melena e fadiga e recebeu suplementação de ferro por vários meses. O resultado do teste de sangue mostrou que sua hemoglobina era 4 g/dL e pesquisa de sangue oculto nas fezes foi positivo. TC abdominal revelou fístula entre artéria hepática esquerda e veia porta. O diagnóstico de telangiectasia no trato gastrointestinal foi confirmado. Investigações endoscópicas, incluindo cápsula endoscópica, mostraram que a angiodisplasia estava limitada apenas ao estômago. Endoscopia nasal mostrou a telangiectasia na mucosa nasal esquerda e erosão da mucosa local. Intervenção endoscópica foi realizada. No entanto, as lesões se mostravam sangrando facilmente durante o procedimento.

Devido à ausência de um tratamento mais eficaz para a doença, foi iniciada a terapêutica com talidomida 75 mg por dia. Uma semana depois, sem observação de significativos efeitos colaterais, a dose foi aumentada para 100 mg por dia e o tratamento durou 4 meses. A pesquisa de sangue oculto nas fezes se tornou negativa e sua epistaxe foi controlada após ter recebido talidomida durante 2 meses. O paciente ficou estável, pelos próximos 12 meses, durante o acompanhamento.

Miao Xu *et al.* (2013) realizaram um estudo do tipo revisão da literatura sobre os efeitos da talidomida em patologias hematológicas. Nele, cita o estudo de Franchini *et al.* (2013) e de Lebrin *et al.* (2010) descritos neste presente trabalho. Também discorre sobre os principais efeitos adversos da talidomida. Teratogenicidade, efeitos trombóticos e cardiovasculares, neuropatia periférica, toxicidade hematológica, necrólise epidérmica tóxica e disfunção renal foram os mais relatados.

O estudo de M. Franchini *et al.* (2013) foi uma revisão sistemática sem metanálise, o qual analisou 29 casos em 7 estudos do uso da talidomida na epistaxe de pacientes com THH refratários ao tratamento médico padrão e a procedimentos cirúrgicos locais. Dentre os sete estudos analisados, dois estão presentes neste trabalho (Lebrin, 2010; Penaloza, 2011), como representado na Tabela 3.

Tabela 4. Talidomida para epistaxe em pacientes com THH: resultados da literatura

First author, year (reference)	No. of patients	Follow-up period (months)	Sex/Age (years)	Thalidomide dose (mg/daily)	Main results
Kurstin, 2002 [13]	1	13	M/77	150–250	Thalidomide reduced the frequency and intensity of nosebleeds in a patient with epithelioid leiomyosarcoma and concomitant HHT
Kersemaekers, 2007 [14]	6	13 (3–36) ^a	4 M and 2 F/63 (48–75) ^a	100	A decrease in the number of nosebleeds was reported in five patients and a decline in the severity of bleeding in four patients. In three patients the number of blood transfusions was reduced
Buscarini, 2009 [15]	4	6	NR/NR (57–69)	100–200	A clinical improvement and a reduction of blood transfusion requirement was observed in all patients
Gossage, 2009 [16]	2	6	NR/NR	50–200	A 54 and 89 % decrease in epistaxis was observed, respectively
Lebrin, 2010 [17]	7	6–60	6 M/1 F/60 (43–75) ^a	100	In 6 of 7 cases, the treatment resulted in significant lowering of the frequency of epistaxis. None of the four transfusion-dependent patients required further transfusion during thalidomide therapy
Penaloza, 2011 [18]	1	1	F/59	100	Treatment was stopped due to the onset of DVT
Balduini, 2012 [19]	8	4	6 M and 2 F/67 (51–80)	50 ^b	Seven of eight patients achieved a response (cessation of epistaxis in 1 case; reduction of severity of epistaxis in 6 cases). Transfusion needs decreased and QoL improved in all patients

HHT hereditary hemorrhagic telangiectasia, *DVT* deep vein thrombosis, *M* male, *F* female, *QoL* quality of life

^a Median (range)

^b The dose was increased by 50 mg/day every 4 weeks until complete or partial response, to a maximum of 200 mg/day

Fonte: M. Franchini et al (2013), **Journal of Thrombosis and Thrombolysis** 36:355–357

6 DISCUSSÃO

Os oito artigos selecionados para análise final são publicações recentes, variando do período de 2010 a 2013. Pelo fato da THH ser uma patologia rara e de difícil diagnóstico, como também pelo uso da talidomida nesta patologia ser recente, a quantidade de casos estudados nos artigos foi, no total, pequena (33 pacientes).

Embora apenas poucos casos tenham sido relatados até o momento, a literatura publicada é concordante sobre o potencial benefício da talidomida, que tem mostrado, em pacientes com THH, ser eficaz na redução da frequência e intensidade das hemorragias nasais, em melhorar o perfil hematológico, os achados de imagem e os níveis de atividade (tolerância ao exercício), como também em reduzir a necessidade de transfusões sanguíneas. Os estudos foram concordantes também em relação ao fato de que, após a suspensão (descontinuação) da terapia com talidomida, haver piora do quadro clínico dos pacientes, com aumento da necessidade de transfusões.

As angiodisplasias são uma importante causa de anemia e sangramento na THH. A hemorragia gastrointestinal em pacientes com THH pode ser reduzida através da administração de uma combinação de estrogênio-progesterona. Esta terapêutica, no entanto, é problemática em pacientes do sexo masculino, pois os efeitos colaterais (ginecomastia, edema, e feminilização) são frequentemente muito pronunciados. Os pacientes acometidos são submetidos, por vezes, a numerosos procedimentos endoscópicos ou cirúrgicos para prevenir o sangramento recorrente. A talidomida foi eficaz no controle do sangramento gastrointestinal recorrente secundário à angiodisplasia em THH, em pacientes nos quais agentes hormonais e antifibrinolíticos não demonstraram qualquer benefício. Isto implica que a talidomida poderia ser um novo tratamento para este quadro clínico, com monitoramento de efeitos adversos, por atuar como um inibidor da neogênese vascular e por apresentar relativa baixa toxicidade.

Com relação à segurança, efeitos colaterais menores como sonolência, letargia, edema de membros, constipação leve e perda da libido foram observados em alguns casos. No entanto, outros efeitos mais graves têm sido relatados. Em particular, o caso de trombose venosa profunda induzida por talidomida levanta algumas preocupações sobre o risco trombogênico desse agente em um cenário

clínico. Entretanto, deve-se salientar que este é o único evento adverso trombótico documentado nos estudos avaliados e que a trombose induzida por talidomida é quase exclusivamente observada com doses mais elevadas (pelo menos o dobro) e em doentes com outros fatores de risco protrombóticos concomitantes, como câncer e quimioterapia, por exemplo.

A indicação da talidomida como terapia curativa ou profilática deve ainda ser avaliada em pacientes com THH com envolvimento pulmonar em relação às suas propriedades anti-inflamatória, antiangiogênica e de maturação vascular.

Não existem na literatura recomendações ou consenso quanto à dose e duração do tratamento com talidomida. Com objetivo de reduzir a incidência de efeitos colaterais tem-se optado por fazer tratamentos curtos (até 12 meses), repetidos posteriormente se necessário, com doses entre 100 mg e 200 mg por dia.

7 CONCLUSÕES

- 1) Por se tratar de uma patologia de difícil diagnóstico, a THH deve sempre ser incluída no diagnóstico diferencial de distúrbios hemorrágicos hereditários.
- 2) Dada à relação custo-benefício, a talidomida parece ser uma droga promissora para o tratamento de epistaxe grave associado à THH não responsiva a terapias convencionais e para o sangramento gastrointestinal refratário secundário à angiodisplasia.
- 3) Recomenda-se que o tratamento seja contínuo, uma vez que a interrupção súbita pode levar a catastróficas consequências.
- 4) Pesquisas futuras devem ser direcionadas para identificar a dose mínima eficaz de talidomida, assim como o tempo de tratamento para controle do sangramento em pacientes com THH, sem induzir efeitos adversos trombóticos.

REFERÊNCIAS

AHR, D.J.F.R; RICLES, L.W.; HOYER, D.S; O'LEARY, M.E. Conrad: von Willebrand's disease end hemorrhagic telangiectasia. Association of two complex disorders of hemostasis resulting in life threatening hemorrhage. **Am J Med**, n.62, p.452-456, 1977.

ALBUQUERQUE, G. C. D. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: tranexamic acid for plantar ulcer. Telangiectasia hemorrágica hereditária: ácido tranexâmico no tratamento de úlcera plantar. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, p. S373-S375, 2005-12 2005. ISSN 1806-4841. Disponível em: <<Go to ISI>://SCIELO:S0365-05962005001000019 >.

BEGBIE, M. E.; WALLACE, G. M. F.; SHOVLIN, C. L. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osier-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. **Postgraduate Medical Journal**, v. 79, n. 927, p. 18-24, Jan 2003. ISSN 0032-5473. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000181011100004 >.

BUSCARINI, E.et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. **Liver International**, v. 26, n. 9, p. 1040-1046, Nov 2006. ISSN 1478-3223. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000241157700003 >.

BYAHATTI, S.V.; REBEIZ, E.E.; SHAPSHAY, S.M.; Hereditary haemorrhagia telangiectasia: what the otolaryngologist should know. **Am J Rhinol**, n.11, p.55-62, 1997

CARPES, OLF; MOUSSALLE, MM; RAVANELLO, R; MORAES, VA; SWAROWSKY, AM.Síndrome de Rendu-Osler-Weber: relato de caso e revisão bibliográfica. **Rev Bras Otorrinolaringol**. v.654, p.354-356, 1999.

DARCY, P. F.; GRIFFIN, J. P. THALIDOMIDE REVISITED. **Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews**, v. 13, n. 2, p. 65-76, Sum 1994. ISSN 0260-647X. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:A1994NY42800002 >.

EDWARDS, P. C.; MCVANEY, T. External cervical root resorption involving multiple maxillary teeth in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics**, v. 100, n. 5, p. 585-591, Nov 2005. ISSN 1079-2104. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000233029600010 >.

EI ACCAOUI, R,; SHAMSEDEEN, WA; TAHER, AT. Thalidomide and thrombosis - a metaanalysis. **Thrombosis and Haemostasis**; v.97, n.6, p.1031–1036, 2007

FUCHIZAKI, U.; MIYAMORI.H.; KITAGAWA, S.; KANEKO, S.; KOBAYASHI. K. Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Disease) **Lancet**, n.362, p. 1490-1494, 2003 .

GARCIA-TSAO, G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). **Journal of Hepatology**, v. 46, n. 3, p. 499-507, Mar 2007. ISSN 0168-8278. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000244811900020 >.

GOULART, A. P. et al. Anesthetic management of a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome): case report. Manuseio anestésico de paciente portador de telangiectasia hemorrágica hereditária (síndrome de Rendu-Osler-Weber): relato de caso. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 59, n. 1, p. 74-78, 2009-02 2009. ISSN 1806-907X. Disponível em: <<Goto ISI>://SCIELO:S0034-70942009000100010 >.

GUTTMACHER, AE; MARCHUK, DA; WHITE, RL. Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. **New England J Med**. V.333, p.918-924, 1995.

HAITJEMA, T. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease): New insights in pathogenesis, complications, and treatment. **Archives of Internal Medicine**, v. 156, n. 7, p. 714-719, Apr 8 1996. ISSN 0003-9926. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:A1996UD96200002 >.

MAUDONNET, E.N.; GOMES, C.C.; SAKANO, E. Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (Doença de Rendu-Osler-Weber): um diagnóstico otorrinolaringológico. **Rev Bras Otorrinolaringol**, n.662, p.172-180, 2000

Mellin, G. W. & Katzenstein, M., The saga or thalidomide (concluded): neuropathy to embriopathy, with case reports of congenital anomalies. **New England Journal of Medicine**, v.6, n.1, p.238-1.243, 1962b.

OLIVEIRA, Maria Auxiliadora; BERMUDEZ, Jorge Antônio Zepeda and SOUZA, Arthur Custódio Moreira de. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada?. **Cad. Saúde Pública [online]**. 1999, vol.15, n.1, pp. 99-112. ISSN 1678-4464.

Saldanha, P.H. A tragédia da Talidomida e o advento da teratologia experimental. **Revista Brasileira de Genética**, v.17, n.4, p.449-464, 1994.

SARMENTO JUNIOR, K. **Telangiectasia Hemorrágica Hereditária**. Monografia (Conclusão de Residência Médica em Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ). Rio de Janeiro: [s.n], 2002. Disponível em:<http://docplayer.com.br/6444606-Telangiectasia-hemorragica-hereditaria-monografia-de-conclusao-de-residencia-medica-em-otorrinolaringologia-ufrj.html>.

SHOVLIN, C. L. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). **American Journal of Medical Genetics**, v. 91, n. 1, p. 66-67, Mar 6 2000. ISSN 0148-7299. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000085583000012 >.

STIRLING, D.; SHERMAN, M.; STRAUSS, S. Thalidomide a surprising recovery. **Journal of American Pharmaceutical Association**, supl.37, p.307-313, 1997.

Thalidomide. **Clinical Pharmacology Online**. [online]. Disponível em: <cponline.gsm.com/scripts/fullmo/showmono2.pl?mononum=329&drugidz=>. Acesso em: 14 maio 1999.

Thalidomide: drug information. Lexicomp 2012. Disponível em: <http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?30/55/31600?source=see_link>.

UNITED STATES OF AMERICA. Center of drug evaluation and research.(US Food and Drug Administration). **Thalidomide Important Patient Information**. [online]. Disponível em: <fda.gov/cder/news/thalidomide.htm>. Acesso em: 06 de janeiro de 2000.