

EMILY FIGUEIREDO VIEIRA NEVES

**Estudo prospectivo de um ano da condução nervosa na
neuropatia induzida pela talidomida no lúpus eritematoso:
incidência, efeito “*coasting*” e níveis plasmáticos do
fármaco**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Gofinet Pasoto

**São Paulo
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Neves, Emily Figueiredo Vieira

Estudo prospectivo de um ano da condução nervosa
na neuropatia induzida pela talidomida no lúpus
eritematoso : incidência, efeito "coasting" e níveis
plasmáticos do fármaco / Emily Figueiredo Vieira
Neves. -- São Paulo, 2021.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.

Orientadora: Sandra Gofinet Pasoto.

Descritores: 1.Lúpus eritematoso cutâneo 2.Lúpus
eritematoso sistêmico 3.Talidomida
4.Polineuropatias 5.Condução nervosa 6.Concentração
(química)

USP/FM/DBD-111/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aprender nunca esgota a mente.

Leonardo da Vinci

A minha mãe, pelo exemplo de retidão e por sempre acreditar em mim.

Aos meus avós, Beatriz e Celso, que me ensinaram o caráter e a compaixão que nortiam a minha formação.

Ao meu amado marido, Erik, por ter estado sempre ao meu lado, num incansável apoio ao longo deste trabalho e da vida.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Profa. Dra. Sandra Gofinet Pasoto, que com sua postura ética, inteligência e fascínio pela pesquisa, muito me ensinou sobre o método científico e aumentou meu rigor pela qualidade. Obrigada por me guiar e pela amizade que se formou.

À Profa. Dra. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, pelo estímulo, modelo e paciência durante todo o processo de elaboração do trabalho.

À Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira, pelo apoio e exemplo de disciplina e dedicação ao trabalho.

A todas as funcionárias do Laboratório de Investigação Médica – 17 (LIM/17), em especial à Elaine Pires Leon, pela atenção e gentileza no decorrer da minha tese.

A todos os amigos que a Reumatologia me trouxe, a nossa convivência enriquece a minha vida e a torna mais fácil.

A todos os meus amigos da vida, que muito me ajudaram a manter o foco e a determinação ao longo de toda a minha carreira médica.

A toda a minha família, pelo apoio constante e paciência. Sem vocês não teria conseguido.

E, sobretudo, aos queridos pacientes, que me permitiram aprender e aperfeiçoar e também são minha motivação para continuar em frente.

Agradecimento Especial

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (#2015/03756-4 para Eloisa S. D. O. Bonfá, Clovis A. A. Silva, Sandra G. Pasoto e Nádia E. Aikawa; #2017/14352-7 para Tatiana N. Pedrosa; e #2019/17272-0 para Léonard V. K. Kupa) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) (#305068/2014-8 para Eloisa S. D. O. Bonfá e #303422/2015-7 para Clovis A. A. Silva), por financiarem a execução deste projeto e pela confiança dedicada aos pesquisadores e à pesquisa científica.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	9
3 MÉTODOS	11
3.1 Critérios de Inclusão	12
3.2 Critérios de Exclusão	13
3.3 Amostra Avaliada	13
3.4 Avaliação Clínica	14
3.5 Protocolo de Tratamento	15
3.6 Protocolo do Estudo de Condução Nervosa (ECN)	15
3.7 Níveis Plasmáticos de Talidomida	16
3.8 Análise Estatística	18
4 RESULTADOS	19
4.1 Características Demográficas e Clínicas dos Pacientes com LEC/LES	20
4.3 Características da Neuropatia Periférica Induzida pela Talidomida (NPIT)	22
4.5 Análise dos Níveis Plasmáticos de Talidomida	26
4.6 Avaliação de Aderência ao Tratamento	26
5 DISCUSSÃO	28
6 CONCLUSÕES	33
7 ANEXOS	35
Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	36
Anexo B - Aprovação Ética	40
Anexo C - Protocolo Clínico	44
Anexo D - Questionário DN4	59
8 REFERÊNCIAS	60

LINKS PARA OS ARTIGOS SUBMETIDOS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CLASI	- <i>Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index</i>
CLASI-A	- CLASI-atividade
CLASI-D	- CLASI-dano
DN4	- <i>Douleur Neuropathique 4 Questions</i>
DP	- Desvio padrão
ECN	- Estudo de condução nervosa
HCQ	- Hidroxicloroquina
HPLC-MS/MS	- “Cromatografia líquida de alta eficiência e espectrometria de massa em tandem”
IC	- Intervalo de Confiança
LEC	- Lúpus eritematoso cutâneo
LES	- Lúpus eritematoso sistêmico
MAT	- Medida de Aderência aos Tratamentos
NP	- Neuropatia periférica
NPIT	- Neuropatia periférica induzida por talidomida
SNAP/PANS	- “Potencial de ação do nervo sensitivo”
REDCap	- <i>Research Electronic Data Capture</i>
ROC	- <i>Receiver Operating Characteristic</i>
SLEDAI-2K	- <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000</i>
TNF-alfa	- fator de necrose tumoral-alfa

RESUMO

Neves EFV. *Estudo prospectivo de um ano da condução nervosa na neuropatia induzida pela talidomida no lúpus eritematoso: incidência, efeito “coasting” e níveis plasmáticos do fármaco* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: Poucos estudos prospectivos em lúpus eritematoso cutâneo e sistêmico (LEC/LES) avaliaram a incidência/reversibilidade da neuropatia periférica induzida pela talidomida (NPIT) e, na maioria, não foram excluídas potenciais causas de confusão, nem monitorados os níveis plasmáticos de talidomida. **Objetivos:** Avaliar a incidência/reversibilidade da NPIT, o efeito “coasting” e sua associação com os níveis plasmáticos da talidomida no LEC/LES. **Métodos:** Estudo prospectivo de um ano de tratamento com talidomida de 20 pacientes com LEC/LES, sem potencial para gestação, com estudo de condução nervosa (ECN) normal e excluídas outras causas de NP. Os níveis de talidomida foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência e espectrometria de massa em tandem. **Resultados:** Doze pacientes (60%) desenvolveram NPIT: sendo 33,3% sintomáticos e 66,6% assintomáticos. Metade deste último grupo desenvolveu efeito “coasting” (sintomas de NPIT 1-3 meses após a retirada do medicamento). Os principais fatores preditivos para NPIT foram a duração do tratamento ≥ 6 meses ($p = 0,025$) e a dose cumulativa ($p = 0,023$). Nenhuma diferença nos níveis plasmáticos de talidomida entre pacientes com/sem NPIT foi observada ($p = 0,464$). Após a retirada do medicamento, 75% dos pacientes com NPIT sintomática apresentaram melhora dos sintomas. Sete pacientes com NPIT foram submetidos a um ECN adicional 3,3-7,7 meses após a suspensão do medicamento: 42,8% pioraram o ECN, 14,2% ficaram estáveis e 42,8% tiveram melhora. **Conclusões:** Nossos dados mostraram nova evidência do efeito “coasting” em metade dos pacientes com NPIT assintomática. A natureza irreversível dessa lesão em 25% dos pacientes com NPIT reforça a relevância do monitoramento precoce com ECN e sugere o uso da talidomida apenas como ponte para outra terapia efetiva para pacientes com lúpus cutâneo refratário.

Descritores: Lúpus eritematoso cutâneo; Lúpus eritematoso sistêmico; Talidomida; Polineuropatias; Condução nervosa; Concentração (química).

ABSTRACT

Neves EFV. *One-year prospective nerve conduction study of thalidomide neuropathy in lupus erythematosus: incidence, coasting effect and drug plasma levels* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Background: Few prospective studies in cutaneous and systemic lupus erythematosus (CLE/SLE) assessed thalidomide-induced peripheral neuropathy (TiPN) incidence/reversibility, and most have not excluded confounding causes neither monitored thalidomide plasma levels. **Objectives:** To evaluate thalidomide-induced peripheral neuropathy (TiPN) incidence/reversibility, coasting effect and its association with thalidomide plasma levels in cutaneous and systemic lupus erythematosus (CLE/SLE). **Methods:** One-year prospective study of thalidomide in 20 CLE/SLE patients without pregnancy potential, with normal nerve conduction study (NCS), and excluded other PN causes. Thalidomide levels were determined by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. **Results:** Twelve patients (60%) developed TiPN: 33.3% were symptomatic and 66.6% asymptomatic. Half of this latter group developed coasting effect (TiPN symptoms 1-3 months after drug withdrawal). The main predictive factors for TiPN were treatment duration ≥ 6 months ($p = 0.025$) and cumulative dose ($p = 0.023$). No difference in plasma thalidomide levels between patients with/without TiPN was observed ($p = 0.464$). After drug withdrawal, 75% symptomatic TiPN patients improved their symptoms. Seven TiPN patients underwent an additional NCS after 3.3-7.7 months of drug withdrawal: 42.8% worsened NCS, 14.2% were stable, and 42.8% had improved NCS. **Conclusions:** Our data provides novel evidence of coasting effect in half of asymptomatic patients with TiPN. The irreversible nature of this lesion in 25% of TiPN patients reinforces the relevance of early NCS monitoring, and suggests thalidomide use solely as a bridge for other effective therapy for refractory cutaneous lupus patients.

Descriptors: Lupus erythematosus, cutaneous; Lupus Erythematosus, Systemic; Thalidomide; Polyneuropathies; Neural conduction; Concentration (chemistry).

1 INTRODUÇÃO

O tratamento do envolvimento cutâneo do lúpus eritematoso cutâneo (LEC) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) ainda é um desafio clínico [Tebbe B & Orfanos CE, 1997; Vasquez R *et al.*, 2013]. A talidomida, uma droga imunomoduladora com reconhecido efeito teratogênico, é um recurso muito eficaz no tratamento de manifestações cutâneas do LEC e LES, especialmente em casos recalcitrantes [Kuhn A, *et al.*, 2017; Chasset F *et al.*, 2018; Fanouriakis A *et al.*, 2019; Yuki EFN *et al.*, 2019]. No **Quadro 1**, são apresentados os dados de eficácia dos principais estudos na literatura referentes ao uso da talidomida para o tratamento do envolvimento cutâneo do LES/LEC, sendo apresentados o tipo de desenho do estudo, o número de pacientes com LES ou LEC, a dose utilizada, o tempo de uso, as taxas de respostas total, parcial e de recidivas.

Quadro 1- Eficácia da talidomida para o tratamento da atividade cutânea do LES/LEC.

Referência	Doença de base		Tipo de estudo	Dose inicial (mg/dia)	Tempo de uso (meses)	Taxa de resposta		Taxa de recidiva após a suspensão (%)
	LES (n)	LEC (n)				Completa (%)	Parcial (%)	
Rubio JB & Gonzáles FF, 1977	0	20	Retrospectivo	300	> 3	68	32	-
Samsøen M <i>et al.</i> , 1980	0	25	Prospectivo	100-200	1-12	78*	-	50
Naafs B <i>et al.</i> , 1982	0	2	Retrospectivo	100	-	100	0	-
Scolari F <i>et al.</i> , 1982	0	12	Prospectivo	100	2	83*	-	20
Hasper MF, 1983	-	11	Prospectivo	100-300	0,1-18	63	27	-
Knop J <i>et al.</i> , 1983	-	60	Retrospectivo	400	Até 24	65	25	73
Hess CW <i>et al.</i> , 1986	-	9	Retrospectivo	25-200	3-60	33	66	55
Burrows NP <i>et al.</i> , 1991	0	1	Retrospectivo	400	7	100	0	-
Bessis D <i>et al.</i> , 1992	3	-	Retrospectivo	100-200	8-24	100*	-	66
Holm AL <i>et al.</i> , 1993	0	1	Retrospectivo	100	-	100	0	-
Atra E & Sato EI, 1993	23	0	Prospectivo	300	-	90	10	-
Stevens RJ <i>et al.</i> , 1997	8	8	Retrospectivo	50-100	1-18	44	37	75
Georgala S <i>et al.</i> , 1998	0	2	Retrospectivo	200	1	100	0	0
Sato EI <i>et al.</i> , 1998	16	-	Prospectivo	100-300	6-21	72	28	100
Warren KJ <i>et al.</i> , 1998	1	0	Retrospectivo	100	4	100	0	0
Duong DJ <i>et al.</i> , 1999	-	7	Retrospectivo	100	1-108	33	66	100
Kyriakis KP <i>et al.</i> , 2000	-	22	Prospectivo	50-200	1-36 (21)	54	23	45
Ordi-Ros J <i>et al.</i> , 2000	7	15	Prospectivo	100-300	17-43	75	25	56
Versapuech J <i>et al.</i> , 2000		13	Retrospectivo	100	-	84*	-	-
Walchner M <i>et al.</i> , 2000	5	5	Prospectivo	100-300	3-24	100*	-	80
Thomson KF & Goodfield MJ, 2001	5	20	Retrospectivo	25-100	1-24	31	50	81
Bohmeyer J <i>et al.</i> , 2002	0	5	Retrospectivo	300	-	100	0	-
Crouch RB <i>et al.</i> , 2002	1	1	Retrospectivo	100	2-3	0	50	50
Alfadley A <i>et al.</i> , 2003	2	0	Retrospectivo	200-300	12-18	100*	-	50
Housman TS <i>et al.</i> , 2003	13	16	Retrospectivo	100	1-24	65	26	-
Briani C <i>et al.</i> , 2004	11	3	Prospectivo	100	7-24 (15)	100	-	-

continua

conclusão

Quadro 1- Eficácia da talidomida para o tratamento da atividade cutânea do LES/LEC

Referência	Doença de base		Tipo de estudo	Dose inicial (mg/dia)	Tempo de uso (meses)	Taxa de resposta		Taxa de recidiva após a suspensão (%)
	LES (n)	LEC (n)				Completa (%)	Parcial (%)	
Gambini D <i>et al.</i> , 2004	-	6	Retrospectivo	100	4-12	66	33	66
Brocard A <i>et al.</i> , 2005	-	19	Retrospectivo	100	19,4	61	22	-
Coelho A <i>et al.</i> , 2005	27	38	Retrospectivo	100	1-98 (20,9)	92	5	85
Cuadrado MJ <i>et al.</i> , 2005	24	24	Retrospectivo	100 ou 50 ou 25	2-19	60	21	67
Lyakhovisky A <i>et al.</i> , 2006	0	10	Retrospectivo	50-200	-	90	10	50
Sharma NL <i>et al.</i> , 2007	-	7	Retrospectivo	100-300	1-3	57	28	-
Wienert S <i>et al.</i> , 2007	0	1	Retrospectivo	100	8	100	0	0
Cortés-Hernández J <i>et al.</i> , 2012	35	25	Retrospectivo	100	3-36 (6)	85	14	70
Guisa VR <i>et al.</i> , 2012	1	0	Retrospectivo	2mg/kg	12	-	-	100
Frankel HC <i>et al.</i> , 2013	-	5	Retrospectivo	50	2-13 (7)	60	20	100
Sigges J <i>et al.</i> , 2013	0	32	Retrospectivo	-	-	78,6*	-	-
Anyanwu CO <i>et al.</i> , 2014	0	1	Retrospectivo	100	0.5	100	0	-
Baret I & De Haes P, 2015	8	20	Retrospectivo	50mg	1-55	83	27	73
Wang D <i>et al.</i> , 2016	69	-	Prospectivo	25-100	2	71	29	-

LEC = lúpus eritematoso cutâneo, LES = lúpus eritematoso sistêmico.

* Não é claro se a resposta foi parcial ou total.

A neuropatia periférica (NP) é um evento adverso importante desse medicamento em 15-80% dos pacientes [Cuadrado MJ *et al.*, 2005; Frankel HC *et al.*, 2013]. No entanto, a definição da NP induzida por talidomida (NPIT), sintomática com/sem confirmação por estudo de condução nervosa (ECN) ou assintomática com alteração do ECN, foi heterogênea entre os estudos [Zara G *et al.*, 2008; Frankel HC *et al.*, 2013]. Além disso, os relatos que avaliaram essa complicação são principalmente séries de casos e estudos retrospectivos incluindo pacientes com outras condições clínicas [Yuki EFN *et al.*, 2019]. Além disso, outros fatores de risco para NP como alcoolismo, diabetes, doenças infecciosas crônicas e quimioterapia não foram excluídos de maneira uniforme [Yuki EFN *et al.*, 2019]. No **Quadro 2**, são apresentados os dados dos principais estudos na literatura que avaliaram a neurotoxicidade induzida pela talidomida, considerando-se o tipo do desenho o estudo, o número de pacientes, suas condições clínicas de base, idade, outros fatores de risco para NP, as doses diária e cumulativa da talidomida, bem como o tempo de uso desse fármaco.

Quadro 2- Fatores associados à neurotoxicidade da talidomida no LES/LEC

Referência	Doença de base		Tipo de estudo	Condições predisponentes	Dose diária inicial (mg/dia)	Dose cumulativa	Duração do tratamento	Idade do paciente
	Tipo	Correlação						
Knop J <i>et al.</i> , 1983	LEC n = 60	-	Retrospectivo	-	Sim 400	Não	Não	-
Clemmensen OJ <i>et al.</i> , 1984	LEC e PN n = 6	-	Prospectivo	Excluídas	-	Não	Não	-
Naafs B & Faber WR 1985	LEC, LES, DMTC, PN n = 35	-	Prospectivo	-	Sim 300	-	-	-
Hess CW <i>et al.</i> , 1986	LEC n = 9	-	Retrospectivo	-	-	Não	Não	-
Laguensy A <i>et al.</i> , 1986	AOG, LEC, PG e PN n = 13	-	Retrospectivo	-	Não	Não	-	Sim 1 paciente de 70 anos teve + precoce
Gardner-Medwin JM <i>et al.</i> , 1994	AOG, Behçet, EMR, LES, PG, miscelânea n = 63	-	Prospectivo	Incluídas (tuberculose, crioglobulinemia, AIDS, linfoma, diabetes)	Não	Não	Sim (464 dias x 1079 dias)	-
Ochonsky S <i>et al.</i> , 1994	AOG, Behçet, LEC n = 42	Não	Retrospectivo	Excluídas	Não	Não	Não	Sim (idade média 58,5 x 41,9 anos)
Duong DJ <i>et al.</i> , 1999	LEC n = 7	-	Retrospectivo	-	-	-	-	Não
Kyriakis KP <i>et al.</i> , 2000	LEC n = 22	-	Prospectivo	-	-	Não	-	-
Bastuji-Garin S <i>et al.</i> , 2002	Behçet, EMR, ILJ, LEC, PN e miscelânea n = 135	Não	Prospectivo	Excluídas (mas incluiu etilismo)	Sim HR 1,03 por mg/dia adicional	Não	Não	Não
Chaudhry V <i>et al.</i> , 2002	DECH, LEC, PG n = 7	-	Retrospectivo	-	-	Sim (r = 0,51)	-	-
Briani C <i>et al.</i> , 2004	LEC e LES n = 14	Não	Prospectivo	Não	Não	Não	Sim (10 meses)	Não

continua

conclusão

Quadro 2- Fatores associados à neurotoxicidade da talidomida no LES/LEC (conclusão)

Referência	Doença de base		Tipo de estudo	Condições predisponentes	Dose diária inicial (mg/dia)	Dose cumulativa	Duração do tratamento	Idade do paciente
	Tipo	Correlação						
Cavaletti G <i>et al.</i> , 2004	LES, MM, GMSI n = 65	-	Retrospectivo	-	-	Sim (≥ 20 g)	-	-
Coelho A <i>et al.</i> , 2005	LEC e LES n = 65	Não	Retrospectivo	Excluídas	-	Não	Não	Não
Cuadrado MJ <i>et al.</i> , 2005	LEC e LES n = 48	-	Retrospectivo	-	Não	Não	Não	Não
Cortés-Hernández J <i>et al.</i> , 2012	LEC e LES n = 60	-	Retrospectivo	-	-	Não	Não	-
Frankel HC <i>et al.</i> , 2013	LEC n = 5	-	Retrospectivo	-	Não	-	-	-
Baret I & De Haes P, 2015	LEC, LES e DMTC n = 30	-	Retrospectivo	-	Não	Não	Não	-

AOG = afta oral ou genital recorrente, DECH = doença enxerto *versus* hospedeiro, DMTC = doença mista do tecido conjuntivo, EMR = eritema multiforme recorrente, GMSI = gamopatia monoclonal de significado indeterminado, LEC = lúpus eritematoso cutâneo, LES = lúpus eritematoso sistêmico, MM = mieloma múltiplo, PG = pioderma gangrenoso, PN = prurigo nodular.

Embora a incidência de NPIT tenha sido avaliada prospectivamente em diferentes condições clínicas, incluindo LEC (n = 57) [Bastuji-Garin S *et al.*, 2002], até onde sabemos, apenas um estudo avaliou prospectivamente e sistematicamente a incidência de NPIT e sua reversibilidade exclusivamente em 12 pacientes com LEC por meio de ECN [Zara G *et al.*, 2008]. No entanto, a não-inclusão de pacientes com LES nesses estudos [Bastuji-Garin S *et al.*, 2002; Zara G *et al.*, 2008], bem como a falta de dados detalhados sobre outros fatores de risco para NP no último [Zara G *et al.*, 2008] impedem uma conclusão definitiva sobre seus achados. Além disso, a incidência do efeito “*coasting*” (ou seja, o desenvolvimento de sintomas de NP apesar da suspensão da droga causal) [Haim N *et al.*, 1994] não foi avaliada em

estudos anteriores de NPIT em LEC/LES. Este é um ponto interessante, pois foi descrito com algumas drogas neurotóxicas, como vincristina [Haim N *et al.*, 1994], cisplatina [Elderson A *et al.*, 1989] e em relatos de casos de pacientes tratados com talidomida para ependimoma mixopapilar, doença de Crohn e ulceração aftosa gigante recorrente [Fleming FJ *et al.*, 2005].

O monitoramento dos níveis plasmáticos de drogas foi sugerido como um método prático e pouco invasivo para individualizar e otimizar os tratamentos em pacientes com doenças crônicas, como epilepsia [Johannessen SI & Landmark CJ, 2008; Dwivedi R *et al.*, 2015]. Nesse aspecto, foi demonstrado que baixos níveis sanguíneos de hidroxicloroquina (HCQ) são preditivos de atividade de doença no LES [Costedoat-Chalumeau N *et al.*, 2006; Francès C *et al.*, 2012; Pedrosa TN *et al.*, 2020], enquanto que altos níveis sanguíneos de HCQ foram associados à retinopatia induzida por drogas [Petri M *et al.*, 2020]. Existem poucos estudos que analisaram os níveis plasmáticos de talidomida em mieloma múltiplo e sua possível associação com NPIT permanece controversa [Kakimoto T *et al.*, 2002; Kodama T *et al.*, 2009]. No entanto, não há estudos que avaliaram os possíveis benefícios do monitoramento dos níveis plasmáticos de talidomida em pacientes com LEC/LES.

2 OBJETIVOS

Avaliar prospectivamente a incidência/reversibilidade da NPIT através do ECN em pacientes com LEC e LES sem outros fatores de risco para NP.

Avaliar a ocorrência do efeito “*coasting*”.

Avaliar a possível associação da NP com os níveis plasmáticos de talidomida.

3 MÉTODOS

Este é um estudo prospectivo de um ano de duração, com uma amostra de conveniência, no qual foram incluídos (de 01 de maio de 2017 a 30 de junho de 2019) 20 pacientes adultos com lúpus tratados com talidomida (10 com LEC e 10 com LES), que preencheram os rigorosos critérios de inclusão/exclusão descritos abaixo. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) (nº do parecer: 1.922.444) e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os pacientes foram acompanhados nos Ambulatórios de LEC/LES das Divisões de Dermatologia e Reumatologia do HCFMUSP. O estudo foi registrado no Clinical Trials (nº NCT03122431). Os dados foram coletados através da plataforma web REDCap (*Research Electronic Data Capture*) (Universidade Vanderbilt, Nashville, TN, EUA) [Harris PA *et al.*, 2009].

3.1 Critérios de Inclusão

Os pacientes deveriam ao início do estudo: 1) preencher os critérios de classificação para LEC [Ackerman AB, 1978]/LES [Hochberg MC, 1997]; 2) ter ausência de potencial de fertilidade para mulheres [ou seja, as pacientes deveriam estar estritamente na fase de pós-menopausa (com amenorréia por mais de um ano e confirmado por altos níveis de hormônio folículo-estimulante e luteinizante, além de baixos níveis de estradiol) [Lumdsen MA, 2016], ou deveriam ter história prévia de laqueadura ou histerectomia], de acordo com recomendações nacionais e internacionais [Zeldis JB *et al.*, 1999; Brasil. Ministério da Saúde, 2014]; 3) ter concordância dos pacientes do sexo masculino em usar preservativos durante todo o período de tratamento com talidomida e até 30 dias após seu término, mesmo nos pacientes que já tivessem realizado vasectomia [Zeldis JB *et al.*, 1999; Brasil. Ministério da

Saúde, 2014]; 4) apresentar lesões cutâneas ativas; 5) não ter resposta prévia ao uso de HCQ mais prednisona ≥ 20 mg/dia e imunossupressores/dapsona/ou indicação de talidomida de acordo com o médico assistente; 6) concordar em participar do estudo de acordo com o TCLE assinado e concordar com o uso da talidomida de acordo com o termo de responsabilidade assinado no início do tratamento e a cada renovação da prescrição [Zeldis JB *et al.*, 1999; Brasil. Ministério da Saúde, 2014]; 7) ter ECN normal realizada à entrada no estudo; 8) apresentar níveis séricos normais de vitamina B12; 9) apresentar testes negativos para hepatites B/ C e HIV; 10) ter anticorpos antifosfolípidos negativos.

3.2 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram: 1) outras doenças autoimunes associadas, como a síndrome de Sjögren; 2) alcoolismo anterior ou atual; 3) diabetes mellitus; 4) história de NP; 5) uso prévio de talidomida; 6) uso prévio ou atual de leflunomida, inibidores do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), quimioterapia e outras drogas neurotóxicas; 7) história de câncer ou trombose; 8) atividade lúpica atual renal ou do sistema nervoso central, anemia hemolítica autoimune e/ou trombocitopenia $< 50.000/\text{mm}^3$; 9) incapacidade de compreender o estudo.

3.3 Amostra Avaliada

Foi uma amostra de conveniência. Trinta e cinco pacientes foram recrutados de 01 de maio de 2017 a 30 de junho de 2019. Quatro deles não concordaram em participar do estudo e onze tinham critérios de exclusão: 5 tinham uso prévio de talidomida, 1 uso concomitante de leflunomida, 1 diabetes mellitus, 1 NP assintomática detectada por

ECN, 1 esquizofrenia e 2 anticorpos antifosfolípídeos positivos. Assim, 20 pacientes foram incluídos no estudo (**Figura 1**).

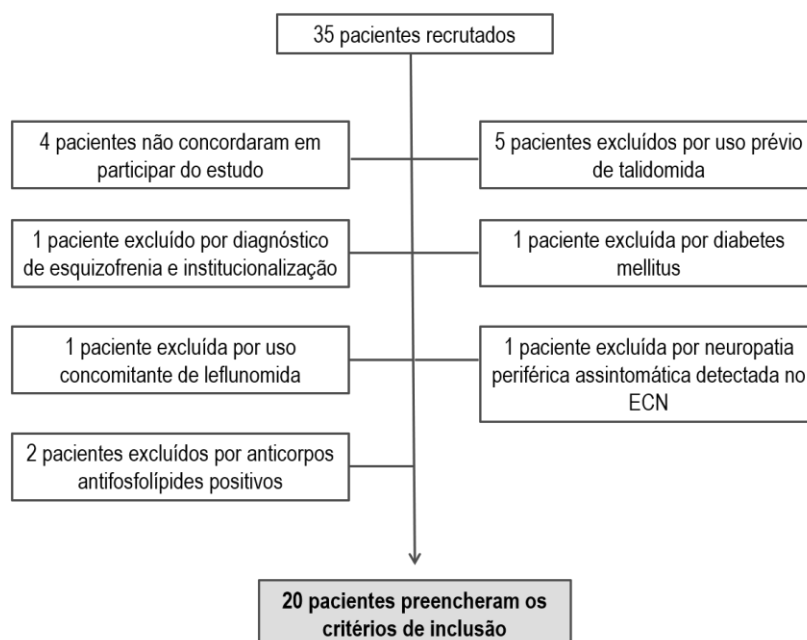


Figura 1- Razões para exclusão do estudo. ECN = estudo de condução nervosa

3.4 Avaliação Clínica

Os pacientes foram avaliados clinicamente à inclusão (T0), 1, 3, 6, 9 e 12 meses depois (T1-T12) pela mesma reumatologista (EFVN), de acordo com um protocolo clínico padronizado incluindo características demográficas, clínicas e laboratoriais, bem como tratamentos atuais e prévios. Os seguintes índices e dados clínicos também foram relatados: 1) *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K) [Gladman DD *et al.*, 2002]; 2) *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (CLASI) [Albrecht J *et al.*, 2005]; 3) eventos adversos, tais como anormalidades na sensibilidade, parestesia, dor em membros e sonolência; 4) questionário *Douleur Neuropathique 4 questions* (DN4) [Bouhassira D, *et al.*, 2005; Santos JG, *et al.*,

2010]; 5) adesão ao questionário de Medida de Aderência aos Tratamentos (MAT) modificado por Delgado e Lima [Delgado A & Lima M, 2001]. Neste estudo, os pacientes foram considerados aderentes quando responderam negativamente a todos os pontos do questionário MAT e a adesão foi considerada uma variável dicotômica [Oliveira-Santos M, *et al.*, 2016].

3.5 Protocolo de Tratamento

A dose inicial da talidomida foi de 100 mg/dia por via oral à noite de acordo com coortes anteriores [Coelho A *et al.*, 2005; Zara G *et al.*, 2008; Cortés-Hernández J *et al.*, 2012] por 3 meses e reduzida a qualquer momento dependendo da resposta terapêutica e dos efeitos adversos, até completar 12 meses. A avaliação da NP foi realizada clinicamente em cada visita e por meio do ECN no T0, T6 e T12. Esse medicamento foi interrompido imediatamente na presença de sintomas de NP e/ou alteração do ECN.

3.6 Protocolo do Estudo de Condução Nervosa (ECN)

O estudo de condução nervosa (ECN) sensitiva antidrômica foi realizado nos nervos mediano, ulnar, radial, fibular superficial e sural do lado esquerdo do paciente, utilizando o mesmo eletrodo e equipamento, com aquecimento de extremidades e pelo mesmo examinador (COH), que não era responsável pelo tratamento do paciente. Os registros foram realizados em aparelho de eletromiografia Nihon-Kohden (Tomioka, Japão) com eletrodo de barra fixa e temperatura da pele mantida acima de 32°C. A estimulação nervosa foi realizada com um estimulador bipolar. As amplitudes de base-

pico dos potenciais de ação do nervo sensitivo (PANS), latências de pico e velocidades de condução sensorial foram medidas. Os valores normais foram corrigidos pela idade e altura [Preston DC & Shapiro BE, 2005; Chen S *et al.*, 2016]. Uma redução de 50% na amplitude do PANS sural em comparação com a linha de base foi considerada diagnóstica para neuropatia axonal sensitiva [Lagueny A *et al.*, 1986; Gardner-Medwin JM *et al.*, 1994]. O efeito “*coasting*” foi definido como o desenvolvimento de sintomas de NP apesar da suspensão do talidomida [Haim N *et al.*, 1994]. Para avaliar a reversibilidade desta condição, os pacientes foram observados por $6,0 \pm 1,6$ (3,3-7,7) meses após a suspensão da talidomida e realizaram um ECN adicional.

3.7 Níveis Plasmáticos de Talidomida

Os níveis plasmáticos de talidomida foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência e espectrometria de massa em tandem (HPLC-MS/MS) no equipamento TSQ Altis (Thermo Fisher, EUA). As amostras de plasma heparinizado foram coletadas no T1, T6, T9 e T12. Essas amostras foram imediatamente transferidas para um banho de gelo e acidificadas com ácido cítrico 0,2 M pH 1,5 (v/v), para prevenir a hidrólise espontânea da talidomida e armazenadas a -80°C até o uso [Eriksson T *et al.*, 1992]. Como a talidomida foi administrada à noite, a concentração plasmática foi determinada a partir de uma amostra colhida na manhã seguinte. Sangue humano sem talidomida foi coletado de indivíduos normais para obtenção de plasma para preparação de calibradores e controles de qualidade. Os padrões para a talidomida e seu padrão interno de isótopo pesado correspondente (THD-d4) foram obtidos de Toronto Research Chemicals (North York, Canadá). Metanol, acetonitrila e ácido fórmico graduados para cromatografia líquida/espectrometria de massa (LC/MS) foram obtidos

de Merck (Darmstadt, Alemanha). Água reagente especial foi produzida por Milli-QVR Gradient Merck (Darmstadt, Alemanha). Para a preparação das amostras de calibradores, controles de qualidade e amostras de pacientes, 20 µL de padrão interno foram adicionados a 100 µL de plasma e 80 µL de solução de sulfato de zinco 0,1 M preparada em uma mistura de água e metanol (80/20) e 200 µL de acetonitrila. Esta mistura foi agitada em vórtex por 30 segundos e centrifugada por 8 minutos a 15,000 g. Em seguida, 75 µL de sobrenadante foram adicionados a 100 µL de água ultrapura. As medidas dos níveis plasmáticos de talidomida foram determinadas para cada paciente no Laboratório de Toxicologia Clínica do HCFMUSP por HPLC-MS/MS. As amostras preparadas foram mantidas a +10° C em *racks* de amostrador automático ao longo da série analítica. Sessenta microlitros de cada amostra foram inseridos em uma coluna de extração *on-line* SolEx™ RSLC HRP (2,1 x 20 mm, Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA, EUA) eluídos com 0,5% de ácido fórmico diluído em água a 1 mL/min de quociente de vazão. Aos 3 min, a troca de válvula conectada à coluna analítica Accucore PFP (50 x 2,1 mm, 2,6 µm, Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA, EUA) e os analitos foram transferidos para a segunda coluna por ácido fórmico a 0,1% diluído em água (A) e 0,1% de ácido fórmico em uma mistura de metanol/acetonitrila (70/30) (B) a 0,4 mL/min de taxa de fluxo. Os segmentos móveis da coluna de extração foram 0,5% de ácido fórmico diluído em água (A) e diluído em uma mistura de metanol/acetonitrila/água (50:40:10, v/v) (B). Os segmentos móveis da coluna analítica foram 0,1% de ácido fórmico diluído em água (A) e diluído em uma mistura de metanol/acetonitrila (70/30) (B). O segmento móvel foi entregue de acordo com um programa de gradiente *stepwise*. O tempo de retenção para a talidomida e o padrão deuterado THD-d4 foi de 5,7 minutos. O sistema de detecção foi um espectrômetro de massa em tandem Altis quadrupolo triplo da Thermo Fischer Scientific (San Jose, CA,

EUA) equipado com uma interface de ionização por eletropulverização Ion Max. O método foi validado de acordo com as recomendações dos regulamentos da *Food and Drug Administration* (FDA) e diretrizes do *Clinical Laboratories Standards Institute* (CLSI) (CLSI, 2003; CLSI, 2004; CLSI, 2007). A curva de calibração das áreas de pico *versus* concentrações de talidomida foi linear de 20 a 2.000 ng/mL dando um coeficiente de correlação de 0,999. O método teve um limite inferior de quantificação de 20 ng/mL.

3.8 Análise Estatística

Foi realizada no programa SigmaStat versão 3.1 (2005) (EUA). Os resultados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP), mediana (percentil 25% - percentil 75%) ou n (porcentagem). A hipótese de distribuição normal foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis contínuas, o teste de Mann-Whitney, o teste t de Student, o teste ANOVA e o teste de Dunn foram aplicados quando recomendados. Para os dados categóricos, foram utilizados o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher. O índice de correlação de Pearson (r) foi usado para estudar a possível correlação entre os valores do instrumento de avaliação da adesão à terapêutica e os níveis plasmáticos de talidomida. Fatores de risco potenciais para o desenvolvimento de NPIT incluindo idade, sexo, raça, tabagismo, classe socioeconômica [Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2013], níveis de glicose no sangue, LEC/LES, duração da doença, dose cumulativa, dose diária e duração do tratamento com talidomida foram avaliados. Apenas testes bicaudais foram aplicados. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Nenhum paciente perdeu o acompanhamento.

4 RESULTADOS

4.1 Características Demográficas e Clínicas dos Pacientes com LEC/LES

Vinte pacientes foram incluídos no estudo e a média de idade foi de $44,8 \pm 7,6$ anos, com predomínio do sexo feminino (85%), sendo metade da raça negra. Dez pacientes tinham LEC e 10 LES. A duração da doença foi de $13,2 \pm 7,5$ anos. Mais de um terço (35%) era de fumantes e 30% tinha hipertensão. À inclusão no estudo, 50% dos pacientes usavam corticosteroides tópicos, 30% inibidor de calcineurina tópico, 50% hidroxicloroquina, 65% prednisona (dose média: $15,8 \pm 10,3$ mg/dia), 35% micofenolato de mofetil e 10% azatioprina (**Tabela 1**).

Os valores dos parâmetros da doença avaliados ao início do estudo foram mediana do CLASI-atividade (CLASI-A) [7,0 (2,0-31,0)], média do CLASI-dano (CLASI-D) ($5,2 \pm 5,5$) e média do SLEDAI-2K ($6,6 \pm 3,9$). Melhora da atividade cutânea medida por queda $\geq 50\%$ no valor do CLASI-A foi observada em 88% dos pacientes aos 3 meses, 86% aos 6 meses, 91% aos 9 meses e 89% aos 12 meses de tratamento. De fato, uma queda significativa dos valores do CLASI-A foi observada no T0 (7,0, 4,5-10,0) (mediana, 25^o-75^o percentis) vs. T3 (2,0, 0,5-4,0) ($p < 0,05$); T0 vs. T6 (0,0, 0,0-2,0) ($p < 0,05$); T0 vs. T9 (0,0, 0,0-0,8) ($p < 0,05$); e T0 vs. T12 (0,0, 0,0-0,3) ($p < 0,05$). Além disso, foi possível um desmame significativo da dose de corticoide ao longo do estudo ($p = 0,003$).

Tabela 1- Características demográficas, clínicas e de tratamento dos pacientes ao início do estudo (T0)

Características no T0	n = 20
Idade (anos)	44,8 ± 7,6
Sexo feminino	17 (85)
Raça	
Branca	9 (45)
Negra	10 (50)
Latina	1 (5)
Classe socioeconômica ABEP	
A/B	7 (35)
C	9 (45)
D/E	4 (20)
LEC	10 (50)
LES	10 (50)
Duração da doença (anos)	13,2 ± 7,5
Tabagismo atual	7 (35)
Hipertensão	6 (30)
Dislipidemia	2 (10)
Diabetes	0 (0)
CLASI-A	7,0 (2,0-31,0)
CLASI-D	5,2 ± 5,5
SLEDAI-2K	6,6 ± 3,9
SLICC/ACR/DI	1,0 (0-3,0)
Tratamentos prévios	
Número de drogas	4 (2-8)
Prednisona	20 (100)
Hidroxicloroquina	20 (100)
Metotrexate	7 (35)
Azatioprina	10 (50)
Micofenolato mofetil	8 (40)
Ciclosporina	1 (5)
Dapsona	5 (25)
Ciclofosfamida	3 (15)
Tratamentos à entrada do estudo	
Corticosteroides tópico	10 (50)
Inibidor da calcineurina tópico	6 (30)
Hidroxicloroquina	10 (50)
Prednisona	13 (65)
Dose (mg/dia)	15,8 ± 10,3
Azatioprina	2 (10)
Micofenolato mofetil	7 (35)

LEC = lúpus eritematoso cutâneo; LES = lúpus eritematoso sistêmico; CLASI = *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*; CLASI-A = CLASI-atividade; CLASI-D = CLASI-dano; SLEDAI-2K = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*; SLICC/ACR/DI = *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index* (SLICC/ACR/DI) [Gladman D *et al.*, 1996]. Os dados são expressos em média ± desvio padrão, mediana (mínimo - máximo) ou n (%). ABEP = Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2013.

4.2 Características do Uso de Talidomida

A mediana da duração do uso da talidomida foi de 9 meses (1-12 meses), a mediana da dose diária ao longo do estudo foi de 87,5 mg/dia (25-100 mg/dia) e a dose cumulativa média foi de $20,7 \pm 13,5$ g. Nove dos 20 pacientes (45%) usaram a talidomida por 12 meses; nos outros 11 (55%), esse medicamento foi retirado antes de completar 12 meses devido a: tontura/sonolência (n = 1), constipação/distensão abdominal (n = 3), NPIT (n = 4), falta de resposta cutânea (n = 1), erupção cutânea (n = 1) e meningoencefalite por citomegalovírus provavelmente relacionada ao uso de prednisona em dose alta (n = 1). Nenhum paciente desenvolveu eventos tromboembólicos.

4.3 Características da Neuropatia Periférica Induzida pela Talidomida (NPIT)

Doze dos 20 pacientes (60%) desenvolveram NPIT. Destes, 4 (33,3%) eram sintomáticos (um com ECN normal, 2 com ECN alterada e um não realizou ECN) e 8 (66,7%) eram assintomáticos (ou seja, a NPIT foi detectada apenas por ECN alterado). Em resumo, o ECN detectou 10/11 (90,9%) dos casos de NPIT (**Tabela 2, Figura 2**). Quatro dos 12 pacientes (33,3%) tiveram a NPIT com 6 meses (3 deles com ECN anormal e um não realizou ECN) e os 8 (66,7%) restantes desenvolveram NPIT em 12 meses (sendo a maioria assintomática, 7/8) (**Tabela 2, Figura 2**). É interessante que 4/8 (50%) dos pacientes assintomáticos com NPIT (detectada apenas por ECN) desenvolveram sintomas de NPIT 1-3 meses após a retirada do medicamento (efeito “*coasting*”) e com duração dos sintomas de 3 a > 18 meses, totalizando então 8/12 (66,7%) pacientes com NPIT sintomáticos.

Tabela 2- Neuropatia periférica induzida por talidomida (NPIT) aos 6 meses (T6) e aos 12 meses (T12)

Sintomas	ECN alterado	T6	T12
Positivo	Negativo	0	1
Negativo	Positivo	2	6*
Positivo	Positivo	1	1
Positivo	?	1	0

ECN = estudo de condução nervosa. Os dados são expressos como n. *Quatro pacientes desenvolveram sintomas de NPIT 1-3 meses após a suspensão da droga (efeito “*coasting*”).

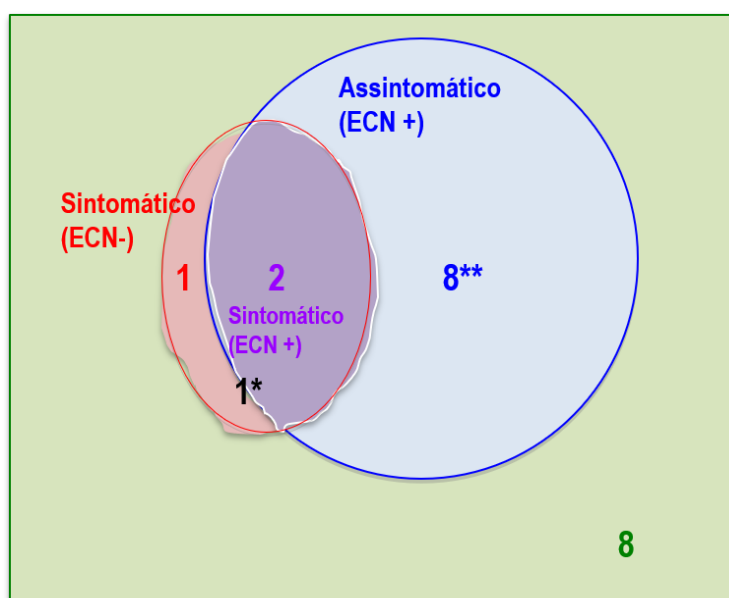


Figura 2 - Esquema representativo do número de pacientes com lúpus com neuropatia periférica induzida pela talidomida detectados pela presença de sintomas e/ou alteração do estudo de condução nervosa (ECN). ECN+ = ECN alterado. ECN- = ECN normal. *Este paciente não realizou ECN. **Quatro destes 8 pacientes desenvolveram efeito “*coasting*”

A **Tabela 3** mostra as principais variáveis demográficas, clínicas e de tratamento dos pacientes que desenvolveram NP durante o estudo ($n = 12$), em comparação com aqueles que não tiveram esse evento adverso ($n = 8$). A duração do tratamento ($p = 0,028$) e a dose cumulativa da talidomida ($p = 0,023$) foram associadas à NPIT. A *Receiver Operating Characteristic (ROC) curve* mostrou que a duração do tratamento com talidomida ≥ 6 meses foi particularmente associada ao desenvolvimento de NPIT (sensibilidade 83%, especificidade 75%) (área sob a curva $0,802 \pm 0,116$, IC (índice de confiança) 95% 0,574-1,000, $p = 0,025$) (**Figura 3A**). A análise ROC também mostrou que uma dose cumulativa $\geq 9,5$ g foi associada ao desenvolvimento de NPIT (sensibilidade 100%, especificidade 62,5%) (área sob a curva $0,833 \pm 0,096$, IC 95% 0,643-1,000, $p = 0,014$) (**Figura 3B**).

Apenas 2/12 (16,7%) dos pacientes que desenvolveram NPIT necessitaram de medicação para sintomas neuropáticos. Em ambos os casos, foi utilizada amitriptilina 25mg/dia. Houve melhora completa dos sintomas em um caso (com suspensão da amitriptilina após 7 meses de uso) e melhora parcial na outra paciente, que continuou o uso desta medicação por pelo menos 18 meses.

Tabela 3- Análise comparativa dos pacientes com LEC/LES com e sem NPIT

	Com NPIT n = 12	Sem NPIT n = 8	p
Idade (anos)	46,5 (40,5-52,0)	43,5 (42,5-48,0)	0,758
Sexo feminino	11 (91,6)	6 (75,0)	0,537
Raça negra	5 (41,6)	5 (62,5)	0,700
Tabagismo atual	6 (50,0)	1 (12,5)	0,158
Duração de doença (anos)	13,8 ± 8,0	12,4 ± 7,1	0,693
Classe socioeconômica (A/B)	4 (33,3)	4 (50,0)	0,648
LES	6 (50,0)	4 (50,0)	1,000
Dose cumulativa de talidomida (g)	29,3 (15,0-33,3)	5,3 (1,3-22,5)	0,023
Tempo de uso de talidomida (meses)	12,0 (9,0-12,0)	1,8 (0,5-9,0)	0,028
Dose diária de talidomida (mg/dia)	93,8 (81,3-100)	100 (81,3-100)	0,938
Glicose sanguínea (mg/dL)	89,8 ± 16,1	94,3 ± 13,4	0,538
Níveis plasmáticos de talidomida (ng/mL)	479,8 ± 371,1	350,3 ± 280,9	0,464

LEC = lúpus eritematoso cutâneo; LES = lúpus eritematoso sistêmico. Os dados são expressos como média ± desvio padrão, mediana (percentil 25-75%) ou n (%).

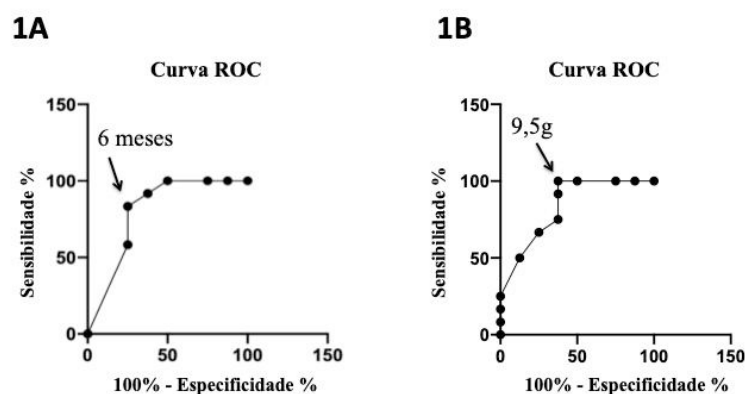


Figura 3- Receiver Operating Characteristic (ROC) curve da duração do tratamento com talidomida (A) e da dose cumulativa (B) (setas) e início da NP (neuropatia periférica) no LEC/LES. LEC = lúpus eritematoso cutâneo. LES = lúpus eritematoso sistêmico

4.4 Análise do Estudo de Condução Nervosa (ECN)

Os pacientes com NPIT apresentaram uma diminuição do valor do PANS sural do T0 ($12,5 \pm 3,8$ uV) em relação ao T6 ($10,8 \pm 5,5$ uV) e ao T12 ($7,2 \pm 5,9$ uV) ($p =$

0,046). Em contraste, o valor do PANS sural não apresentou flutuação significativa nos pacientes sem NPIT do T0 ($11,1 \pm 4,3$ uV) para o T6 ($13,2 \pm 9,0$ uV) e para o T12 ($7,5 \pm 3,6$ uV) ($p = 0,656$).

Sete de 12 (58,3%) dos pacientes com NPIT foram submetidos a um ECN adicional após $6,0 \pm 1,6$ (3,3-7,7) meses da retirada do medicamento. Três (42,8%) deles pioraram o valor do PANS sural, 1 (14,2%) ficou estável e 3 (42,8%) aumentaram os valores do PANS sural (sem atingirem os valores basais). Dois desses 7 pacientes persistiram com NPIT sintomática por pelo menos 18 meses, 2 eram assintomáticos e permaneceram assim e 3 tiveram alívio dos sintomas da NPIT após 3-7 meses. Estes últimos foram os três que tiveram aumento do PANS sural. Dos outros cinco pacientes com NPIT que não realizaram o ECN após a retirada da talidomida, dois eram assintomáticos e assim permaneceram e três tiveram melhora dos sintomas (2 após 1 mês e 1 após 3 meses). Em resumo, 2/8 pacientes com NPIT sintomáticos (incluindo aqueles com efeito “*coasting*”) (25%) mantiveram-se sintomáticos, 6/8 (75%) melhoraram seus sintomas e 4/12 (33,3%) pacientes com NPIT persistiram assintomáticos.

4.5 Análise dos Níveis Plasmáticos de Talidomida

Não houve diferença nos níveis plasmáticos médios de talidomida (de T1 até a última visita) entre pacientes com e sem NPIT durante o estudo: $479,8 \pm 371,1$ vs. $350,3 \pm 280,9$ ng/ mL ($p = 0,464$), respectivamente.

4.6 Avaliação da Aderência ao Tratamento

O percentual médio de pacientes aderentes ao longo do estudo foi de $69,7\% \pm 33,2\%$. Não houve correlação entre a adesão ao tratamento e os níveis plasmáticos de talidomida no T1 ($r = -0,01$, $p = 0,985$), T6 ($r = 0,37$, $p = 0,216$), T9 ($r = -0,08$, $p = 0,840$) e T12 ($r = 0,02$, $p = 0,962$).

5 DISCUSSÃO

O presente estudo fornece nova evidência do efeito “*coasting*” em metade dos pacientes com LEC/LES com NPIT inicialmente assintomática. A natureza irreversível observada desta lesão em um quarto dos pacientes com NPIT reforça a relevância do monitoramento pelo ECN, particularmente em pacientes usando o medicamento por ≥ 6 meses ou dose cumulativa $\geq 9,5$ g e que a talidomida deve ser retirada assim que qualquer sintoma/sinal neuropático se desenvolva. Não foi observada associação entre os níveis de talidomida no plasma com o desenvolvimento da NPIT.

Existem vários estudos avaliando a eficácia da talidomida [Ordi-Ros J *et al.*, 2000; Cortés-Hernández J *et al.*, 2012], mas poucos estudos prospectivos avaliaram os efeitos colaterais da medicação em LEC, especialmente em relação à NPIT [Bastuji-Garin S *et al.*, 2002; Zara G *et al.*, 2008]. Nosso estudo tem as vantagens de incluir pacientes com LEC e LES, um desenho prospectivo e uma exclusão cuidadosa de outras causas de NP que podem ter sido um fator de confusão relevante em estudos anteriores [Tesfaye S *et al.*, 2011; Fouarge E & Maquet P, 2019; Yuki EFN *et al.*, 2019]. Além disso, o monitoramento rigoroso com ECN, a despeito de sintomas de NP, é importante, uma vez que anormalidades na condução nervosa podem preceder os sintomas de NIPT [Wulff CH *et al.*, 1985; Lagueny A *et al.*, 1986].

Uma limitação do nosso estudo foi o pequeno número de pacientes incluídos devido aos rigorosos critérios de inclusão/exclusão. Para limitar vieses, uma pontuação objetiva (questionário DN4) foi usada para avaliar os sintomas de NPIT. Esta análise permitiu avaliar a incidência do efeito “*coasting*” (ou seja, o desenvolvimento de sintomas a despeito da suspensão da droga causadora) em pacientes com lúpus tratados com talidomida. Nosso novo achado de que 50% dos

pacientes com LEC/LES com NPIT assintomática (detectada apenas por ECN) desenvolveram efeito “*coasting*” reforça a necessidade da retirada da talidomida a qualquer sinal de NP (clínico ou por ECN).

A frequência de NPIT observada aqui foi comparável a outros estudos em LEC/LES, como Briani *et al.* [Briani C *et al.*, 2004] e Walchner *et al.* [Walchner M *et al.*, 2000] (50% e 40%, respectivamente), mas com maior detecção de NPIT assintomática (através do ECN), semelhante ao descrito por Zara *et al.* (75%) [Zara G *et al.*, 2008] e Coelho *et al.* (75%) [Coelho A *et al.*, 2005]. No presente estudo, o monitoramento rigoroso do ECN foi uma ferramenta importante para a detecção de NPIT. De fato, aos 6 meses, o ECN detectou 50% dos casos de NPIT assintomáticos (que seriam clinicamente perdidos) e, em 12 meses, 66,7% dos pacientes com NPIT assintomática.

Com relação aos fatores de risco para NPIT, nossos dados demonstraram que a duração do tratamento com talidomida foi um fator de risco relevante para o desenvolvimento de NPIT, de acordo com um estudo prospectivo de 14 pacientes com LEC acompanhados por até 24 meses [Briani C *et al.*, 2004]. É importante ressaltar que nosso estudo teve um período de exposição à droga mais curto (≥ 6 meses) para o desenvolvimento de NPIT, em comparação com os 10 meses relatados anteriormente [Briani C *et al.*, 2004]. Este achado reforça que este medicamento deve ser usado pelo menor tempo possível.

A dose cumulativa de talidomida também foi associada à NPIT, tal como relatado em uma avaliação retrospectiva de pacientes com LES e mieloma múltiplo acompanhados por até 15 meses [Cavaletti G *et al.*, 2004] e em contraste com outros estudos que não mostraram tal correlação [Briani C *et al.*, 2004; Coelho A *et al.*, 2005; Cuadrado MJ *et al.*, 2005; Cortés-Hernández J *et al.*, 2012]. É importante

ressaltar que a dose cumulativa que conferiu risco para NPIT aqui observada ($\geq 9,5$ g) foi menor do que a relatada no estudo retrospectivo (≥ 20 g) [Cavaletti G *et al.*, 2004].

Um estudo mostrou uma associação de NPIT com doses diárias de talidomida mais altas [Bastuji-Garin S *et al.*, 2002]. No entanto, em uma metanálise, não houve diferença no desenvolvimento de NPIT entre as doses iniciais de 100 mg/dia *versus* ≤ 50 mg/dia [Chasset F *et al.*, 2018]. No presente estudo, a mediana diária das doses eram comparáveis entre pacientes com ou sem NPIT, uma vez que todos os pacientes receberam doses iniciais semelhantes.

Em relação à reversibilidade, nossos dados são comparáveis aos de Zara *et al.* de melhora sintomática da NPIT em uma proporção maior (80%) de pacientes com LEC tratados por um tempo médio de 19,8 meses [Zara G *et al.*, 2008]. No entanto, não observamos uma recuperação completa dos valores do PANS sural.

Os níveis plasmáticos de talidomida não foram associados ao desenvolvimento de NPIT nem foram correlacionados à adesão medida pelo questionário de MAT. De forma interessante, a única paciente para o qual a talidomida foi descontinuada devido à falta de resposta cutânea não tinha níveis plasmáticos de talidomida detectáveis, mostrando uma falha de adesão que não foi detectada pelo questionário de MAT. Este achado sugere que a ausência de resposta pode ser uma indicação para a medição dos níveis de talidomida plasmáticos.

Com relação à eficácia da talidomida, a análise prospectiva dos valores do CLASI-A, de acordo com Cortés-Hernández *et al.*, confirmou sua alta eficácia [Cortés-Hernández J *et al.*, 2012]. Entretanto, seu benefício deve ser contrabalanceado pela possível natureza irreversível da NPIT e o novo achado de efeito “*coasting*”. Dessa forma, a talidomida deve ser usada com monitorização rigorosa e apenas como terapia ponte de curto prazo para pacientes específicos

elegíveis e com lúpus cutâneo ativo refratário. Para países em desenvolvimento com acesso restrito a outras drogas, particularmente terapia biológica, a opção da talidomida para otimizar temporariamente o tratamento está de acordo com recomendações da Academia Européia de Dermatologia e Venereologia (*European Academy of Dermatology and Venereology* - EADV) [Kuhn A *et al.*, 2017] e da Liga Européia Contra o Reumatismo (*European League Against Rheumatism* - EULAR) [Fanouriakis A *et al.*, 2019].

6 CONCLUSÕES

A talidomida pode ser considerada para pacientes com LEC/LES refratários, com uma extensa avaliação dos fatores de risco de NP e monitoramento precoce do ECN. Além disso, deve ser usada como um plano de curto prazo, uma vez que pode ocorrer uma alta incidência de NPIT, principalmente após 6 meses de uso contínuo e dose cumulativa $\geq 9,5$ g.

Anexo A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP****MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:**

PROJETO TEMÁTICO: AVALIAÇÃO DA RELEVÂNCIA DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE DROGAS UTILIZADAS EM DOENÇAS AUTOIMUNES REUMATOLÓGICAS NO ACOMPANHAMENTO DA SEGURANÇA/EFICÁCIA DA TERAPIA, ATIVIDADE DE DOENÇA E ADERÊNCIA À TERAPÊUTICA.

SUBPROJETO: AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO COM TALIDOMIDA: FATORES CLÍNICOS, LABORATORIAIS E HISTOLÓGICOS ASSOCIADOS À RESPOSTA CLÍNICA E EFEITOS ADVERSOS.

2. PESQUISADOR PRINCIPAL:

ELOISA BONFA
Cargo/ Função: Profa. Titular da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina do HC-FMUSP.
Inscrição no Conselho Regional Nº: 42.708
Unidade do HC-FMUSP: Disciplina de Reumatologia do HCFMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☐	RISCO MÉDIO	☒
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 12 meses

INTRODUÇÃO: Você está sendo convidado a participar dessa pesquisa por ter lúpus eritematoso, que, nesse momento, está causando manchas inflamadas na sua pele, apesar de você já estar recebendo remédios para o lúpus, como a prednisona e/ou hidroxiquina e/ou dapsona e/ou remédios imunossupressores (que abaixam a imunidade). As informações sobre o estudo estão detalhadas nesse documento e lhe serão explicadas pelos pesquisadores, que responderão qualquer dúvida. Pedimos a você que leia este termo com atenção e se sinta livre para fazer qualquer pergunta que lhe surgir a respeito do mesmo.

PROPÓSITO DO ESTUDO: O lúpus eritematoso é uma doença cuja causa ainda não é bem conhecida e que pode causar inflamação em vários órgãos do corpo, inclusive na pele, levando ao aparecimento de manchas que pioram com a luz do sol. Em alguns casos, essas manchas de pele podem ser muito graves e difíceis de tratar, levando ao aparecimento de feridas e podendo deixar cicatrizes. O objetivo dessa pesquisa é estudar a resposta de um medicamento chamado Talidomida no tratamento da inflamação de pele de difícil controle causada pelo lúpus. Esse medicamento já tem eficácia comprovada para o tratamento da doença, sendo principalmente utilizado para os quadros cutâneos graves. Um dos efeitos colaterais mais comuns da Talidomida é a polineuropatia periférica (doença que afeta vários nervos das pernas e braços). O que nós desejamos estudar é se o exame que dosa o nível sanguíneo (e também na saliva) dessa medicação pode ajudar a "prever" quais pacientes responderão melhor ao tratamento e quais deles poderão desenvolver efeitos colaterais. Também pretendemos estudar se a biópsia de pele (ou seja, a análise ao microscópio de um pequeno pedaço de pele) pode ajudar a "prever" quais pacientes terão melhores resultados com o uso da medicação e quais deles desenvolverão efeitos colaterais (alteração dos nervos).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Poderão participar desse estudo pacientes adultos com lúpus eritematoso que, no momento da entrada na pesquisa, estejam apresentando manchas inflamadas na pele e que necessitem de tratamento. A sua participação é voluntária e se o Sr.(a) não desejar participar, ou quiser sair do estudo, isso não mudará em nada o seu seguimento no Hospital. Serão aceitos no estudo apenas os pacientes que concordarem em assinar esse documento. Além disso, como a Talidomida é uma medicação teratogênica (ou seja, pode causar malformações fetais), somente serão incluídos:

1. Homens adultos, que concordem em usar camisinha em todas as relações sexuais durante o período do estudo e até um mês após a parada da medicação (13 meses no total), mesmo que já tenham feito vasectomia. Nota: as camisinhas serão fornecidas gratuitamente pelos pesquisadores.
2. Mulheres que estejam "na menopausa" há mais de um ano (e pediremos exames de sangue para comprovar a "menopausa"), ou que tenham certeza de ter feito laqueadura das trompas.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: Não poderão participar do estudo:

1. Qualquer mulher que tenha risco de engravidar, mesmo que esteja tomando medicação anticoncepcional ou faça uso de DIU.
2. Pacientes masculinos que não concordem em usar camisinha conforme explicado acima.
3. Pacientes com história de neuropatia periférica (doença que afeta os nervos das pernas e braços), trombose, embolia pulmonar ou alcoolismo.

PROCEDIMENTOS A SEGUIR: Ao entrar no estudo, cada paciente deverá coletar exames de sangue e passar por uma consulta médica. A seguir, os pacientes serão submetidos a duas biópsias de pele, sendo uma delas no local afetado (inflamado) pela doença e a outra na pele da coxa (não inflamada). Por fim, será realizado um exame chamado Eletro-neuromiografia, que serve para estudar o funcionamento dos nervos das pernas e braços (nesse exame, são colocadas pequenas agulhas nos braços e nas pernas, para ver se os nervos estão funcionando direito, com duração de cerca de meia hora). As biópsias de pele são feitas com anestesia local, sendo retirado um pequeno pedaço (cerca de 6 milímetros para exame). Caso não haja nenhuma contraindicação (alteração de nervos) nessas avaliações, daremos início ao tratamento com Talidomida por via oral na dose de 1 comprimido de

100 mg uma vez ao dia. Nota: Serão mantidos os remédios que você já estiver tomando pelo lúpus. A dose de talidomida e de prednisona serão progressivamente diminuídas, se houver melhora das lesões cutâneas.

Durante o estudo, todos os pacientes participantes serão avaliados periodicamente para determinar os efeitos da medicação e as possíveis reações colaterais (que estão explicadas abaixo). A primeira reavaliação deverá ocorrer dentro de duas semanas, a segunda em 1 mês e, a partir de então, a cada 3 meses, até completar 1 ano de acompanhamento. Em cada uma dessas avaliações, o paciente vai passar por consulta médica e coleta de exames de sangue. Também será solicitado que o Sr.(a) cuspa um pouco em um tubo, para a coleta da saliva.

Depois de 6 meses de acompanhamento, os pacientes deverão passar por uma nova biópsia de pele da perna e uma segunda Eletro-neuromiografia. Por fim, completados os 12 meses do estudo, uma terceira Eletro-neuromiografia será realizada.

Nota: Se não houver resposta clínica até 2 meses do uso de talidomida, essa medicação será suspensa (saída do estudo) e será continuado o seguimento do paciente conforme a rotina dos ambulatórios de Reumatologia e Dermatologia do HC-FMUSP.

RISCOS E DESCONFORTOS: A Talidomida é considerada uma medicação bastante eficaz para o tratamento dos problemas de pele causados pelo lúpus, que já vem sendo usada há muitos anos no tratamento dessa doença. Apesar disso, alguns pacientes podem desenvolver efeitos colaterais com o uso dessa medicação, sendo a neuropatia periférica um dos mais comuns. Essa reação, que pode ocorrer em cerca de 25% dos pacientes, é caracterizada por dor, formigamento e/ou perda de sensibilidade nas pernas e braços. Quando isso acontece, o tratamento com a Talidomida deve ser interrompido o quanto antes, pois esse problema pode ser irreversível. Por esse motivo, o Sr.(a) será reavaliado frequentemente pelo médico pesquisador e também realizará a Eletro-neuromiografia periodicamente e também poderá entrar em contato conosco nos telefones abaixo. Se o Sr.(a) desenvolver sintomas ou sinais de neuropatia nesse exame, nós suspenderemos imediatamente a Talidomida e o Sr.(a) continuará sendo seguido no ambulatório de lúpus e serão utilizados os medicamentos conforme as rotinas desse ambulatório. Além disso, para diminuir os possíveis efeitos colaterais, usaremos baixas doses do medicamento (no máximo 1 comprimido de 100 mg ao dia) (e essa dose será diminuída, quando as manchas na pele estiverem melhores, para meio comprimido por dia e, depois, para um quarto de comprimido por dia) e por no máximo 12 meses (pois a neuropatia periférica, quando aparece, em geral é após 1 ano de tratamento com a Talidomida). Outros efeitos colaterais possíveis são: sonolência, "intestino preso", dor de cabeça, inchaço, tontura, aumento do apetite, enjôo, coceira e ganho de peso. Para diminuir a sonolência, a Talidomida deverá ser "tomada" à noite. As biópsias de pele e a Eletro-neuromiografia também podem causar um pouco de dor ou desconforto.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA/ SAÍDA DO ESTUDO: A sua participação é completamente voluntária, ou seja, o Sr.(a) pode decidir participar ou não deste estudo e também é livre para deixar o estudo a qualquer momento, sem que exista qualquer prejuízo ou perda de seus direitos de seguimento e tratamento no Hospital.

Se o Sr.(a) decidir participar, deve assinar esse consentimento informado (última folha) e rubricar (fazer uma pequena assinatura) em todas as outras folhas. Uma via será fornecida ao Sr.(a) e a outra será guardada pelo pesquisador. Se decidir não participar do estudo, ou sair dele, essa decisão não terá nenhuma influência sobre seus futuros cuidados médicos.

BENEFÍCIOS: Conforme já mencionado acima, a Talidomida é uma medicação bastante eficaz no tratamento dos problemas de pele causados pelo lúpus eritematoso. Portanto, o principal benefício será a possível melhora das manchas na sua pele com o uso deste remédio. Não existem benefícios financeiros nem para o Sr.(a), nem para os pesquisadores. O Sr.(a) será informado de todos resultados de exames.

CONFIDENCIALIDADE: Essa pesquisa é confidencial e seus dados pessoais não serão revelado, em qualquer hipótese a outras pessoas. O sigilo do estudo só será quebrado nos casos em que houver autorização legal para fazê-lo. Os resultados desse estudo poderão ser apresentados em congressos ou em publicações científicas, mas a sua identidade será sempre preservada. Os dados coletados nesse estudo serão utilizados apenas para essa pesquisa.

INTERESSES COMERCIAIS: O estudo será gratuito. Como não existem interesses econômicos ou financeiros por parte das instituições participantes, não se espera que você, sua família ou qualquer um dos pesquisadores recebam pagamento algum por participar do mesmo.

MAIS INFORMAÇÕES: Esse consentimento foi aprovado pelo Comitê de Ética, Ensino e Pesquisa dessa instituição. Se você tiver perguntas adicionais referentes à pesquisa ou quaisquer outras dúvidas ou sintomas, por favor, entre em contato com:

Profa. Dra. Eloisa Bonfa, Dra. Emily Figueiredo V. Neves ou Dra. Sandra G. Pasoto, nos endereços e telefones abaixo:

- Endereço: Faculdade de Medicina da USP
Av. Dr. Arnaldo, N.º 455 – 3º andar, sala 3150. Cerqueira César, São Paulo/SP. CEP: 01246-903
- Telefones: (11) 3061-7492 / (11) 3061-7490 (Secretaria da Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Medicina da USP)
(11) 2661-6105 (Ambulatório do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP)
- Email: reumato@usp.br

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética dessa pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (C.E.P.) no seguinte endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar. Tel: (11) 2661-7585, 2661-1548, 2661-1549. E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO COM TALIDOMIDA: FATORES CLÍNICOS, LABORATORIAIS E HISTOLÓGICOS ASSOCIADOS À RESPOSTA CLÍNICA E EFEITOS ADVERSOS”**.

Eu discuti com a **Profa. Dra. Eloisa Bonfa** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concorde voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesse Serviço.

Assinatura do paciente/ representante legal Data: ____/____/____

Assinatura da testemunha Data: ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido desse paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data: ____/____/____

Anexo B- Aprovação Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RELEVÂNCIA DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE DROGAS UTILIZADAS EM DOENÇAS AUTOIMUNES REUMATOLÓGICAS NO ACOMPANHAMENTO DA SEGURANÇA/EFICÁCIA DA TERAPIA, ATIVIDADE DE DOENÇA E ADERÊNCIA À TERAPÊUTICA

Pesquisador: ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 39705014.6.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO
HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.922.444

Apresentação do Projeto:

Os pesquisadores vão estudar a relevância do monitoramento dos níveis sanguíneos e salivares de drogas utilizadas em doenças autoimunes reumatológicas no acompanhamento da aderência à terapêutica. O projeto está claro e apresenta relevância na área médica. O protocolo experimental será realizado através de 4 subprojetos de acordo com o medicamento utilizado e não apresenta riscos para o sujeito da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Os pesquisadores apresentam como proposta de estudo, a avaliação do papel das dosagens dos níveis séricos de fármacos no seguimento de pacientes com doenças reumáticas autoimunes. O estudo será desenvolvido em quatro subprojetos de acordo com as medicações estudadas: a hidroxiquina; talidomida; agentes biológicos e glicocorticoides. O desenho do estudo está bem definido e apresenta grande relevância na especialidade médica e no acompanhamento da eficácia da terapêutica utilizada..

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O protocolo não apresenta riscos para o sujeito da pesquisa, apesar de incluir a coleta de duas

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

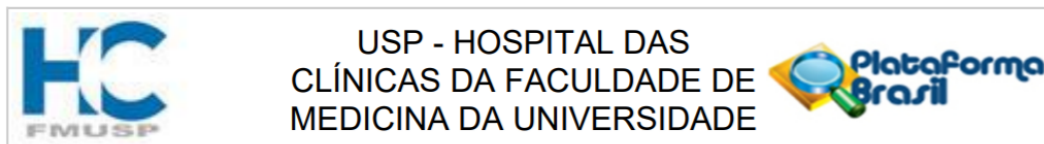
UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.922.444

amostras de pele do paciente que participar do estudo. No entanto, a implantação de uma nova metodologia em nosso centro permitirá a avaliação e acompanhamento dos efeitos dos glicocorticoides, talidomida e hidroxicloroquina em pacientes com LES, trazendo um benefício imediato para esses pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de grande relevância na área médica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os TCLES para os respectivos subprojetos obedecem as normas desta comissão.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_853392 E2.pdf	31/01/2017 19:49:45		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEValidacaoTalidomida.docx	30/01/2017 16:45:47	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEFarmacocinetica02_01_17.docx	30/01/2017 16:43:46	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEProjeto4_GLICOCORTICOIDES02_01_17.doc	30/01/2017 16:42:19	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEProjeto2_TALIDOMIDA02_01_17.docx	30/01/2017 16:41:56	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLESubprojeto1C_HIDROXICLOROQUINA02_01_17.docx	30/01/2017 16:41:31	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLESubprojeto1B_HIDROXICLOROQUINA02_01_17.docx	30/01/2017 16:41:06	ELOISA SILVA DUTRA DE	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.922.444

Justificativa de Ausência	TCLESubprojeto1B_HIDROXICLOROQUINA02_01_17.docx	30/01/2017 16:41:06	OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLESubprojeto1A_HIDROXICLOROQUINA02_01_17.docx	30/01/2017 16:40:37	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoAssinada_2a_emenda.pdf	27/01/2017 17:30:13	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	CadastroPesquisaAssinado.pdf	13/01/2017 00:50:26	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	AprovacaoCAPPesqProjeto3Biologicos_2aAprovacao.pdf	13/01/2017 00:46:41	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	AprovacaoCAPPesqProjeto3Biologicos.pdf	13/01/2017 00:45:45	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	CartaAnuenciaEletroneuromiografia.docx	13/01/2017 00:44:32	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	CartaAnuenciaDepartamentoPatologia.pdf	13/01/2017 00:43:59	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	CartaAnuenciaDermatologia.docx	13/01/2017 00:43:28	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	CartaAnuenciaOftalmologia.pdf	13/01/2017 00:43:01	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	CartaAnuenciaValdemirMCarvalho.pdf	13/01/2017 00:42:08	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	FormularioSubmissaoEmenda02_01_2017assinado.pdf	13/01/2017 00:03:53	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	CARTA_JUSTIFICATIVA_EMENDA_02_01_2017_ASSINADA.pdf	13/01/2017 00:01:37	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	TermoResponsabilidade2TALIDOMIDA.doc	13/01/2017 00:01:03	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	TermoResponsabilidade1TALIDOMIDA.doc	13/01/2017 00:00:25	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	Termo_de_Assentimento_GLICOCORTICOIDES.doc	12/01/2017 23:58:59	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar**Bairro:** Cerqueira Cesar**CEP:** 05.403-010**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**Telefone:** (11)2661-7585**Fax:** (11)2661-7585**E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 1.922.444

Ausência	Termo_de_Assentimento_GLICOCORTI COIDES.doc	12/01/2017 23:58:59	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento_1C_HIDROXI CLOROQUINA.doc	12/01/2017 23:58:34	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento_1B_HIDROXI CLOROQUINA.doc	12/01/2017 23:57:42	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento_1A_HIDROXI CLOROQUINA.doc	12/01/2017 23:57:12	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEProjeto3_BIOLOGICOS.doc	12/01/2017 23:53:32	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoTematicoVersao02_01_17CAPPe sq.doc	12/01/2017 23:49:29	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 15 de Fevereiro de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo C- Protocolo Clínico**TÍTULO DO PROJETO (2):**

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO COM
TALIDOMIDA: FATORES CLÍNICOS, LABORATORIAIS E HISTOLÓGICOS
ASSOCIADOS À RESPOSTA CLÍNICA E EFEITOS ADVERSOS**

Data: ____/____/____

Visita: ()Baseline ()1 mês ()3 meses ()6 meses ()12 meses

Identificação:

Nome do paciente: _____

Registro HC: _____

Sexo: ()M ()F

Cor: (avaliação do médico)

()Branco ()Negro ()Mulato ()Asiático ()Latino-americano

Raça: () (ancestrais referidos pelo pacientes até avós)

()Caucasiano (ancestrais europeus)

()Afro-latino-americano (pelo menos 1 ancestral africano)

()Asiático (pelo menos 1 ancestral asiático)

()Outros

()Desconhecido

Idade: ____ anos / Data de nascimento: ____/____/____

Profissão: _____

Escolaridade: ____ (anos) / Superior completo: ()Sim ()Não

Telefone: () _____, () _____

Classe Socioeconômica: (Aplicar questionário ABIPEME no final do protocolo.)

Classe: ____

Retorno: ____/____/____

Motivo da Indicação de talidomida pelo médico assistente: _____

Critérios de Inclusão:

- **Diagnóstico de LES** (Critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia, 1997): ☐ Sim ☐ Não
- **Diagnóstico de LEC** (biópsia): ☐ Sim ☐ Não
- **Lesões cutâneas ativas à entrada no estudo** (apesar do uso de hidroxicloroquina e/ou prednisona e/ou imunossupressores): ☐ Sim ☐ Não
- **Ser elegível para o uso de talidomida:**
 - ☐ **Sexo masculino** (com concordância do uso de preservativos durante todo o estudo e até 30 dias após o término, mesmo que tenham vasectomia)
 - ☐ **Sexo feminino sem potencial de fertilidade:**
 - ☐ Pós-menopausa (com amenorreia > 1 ano e confirmada pelos níveis de estradiol, FSH e LH)
 - ☐ Laqueadura tubária ou histerectomia
- **Concordância em participar do estudo conforme assinatura:**
 - ☐ Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)
 - ☐ Termo de Responsabilidade/Esclarecimento à introdução da talidomida e a cada renovação da receita (Ministério da Saúde, 2013)
- **ENMG normal à entrada no estudo** ☐ Sim ☐ Não

Critérios de Exclusão:

- **Etilismo** ☐ Sim ☐ Não
- **Desejo do paciente em não participar ou sair do estudo a qualquer momento** (sem quaisquer prejuízos ao seu atendimento) ☐ Sim ☐ Não
- **História de neuropatia periférica** ☐ Sim ☐ Não
- **História prévia de trombofilia ou anticorpos antifosfolípidos positivos** ☐ Sim ☐ Não
- **Atividade renal e/ou do sistema nervoso central e/ou hematológica (anemia hemolítica e/ou plaquetopenia < 50.000 plaquetas) atuais** ☐ Sim ☐ Não

AVALIAÇÃO CLÍNICA**Data do diagnóstico de LES/LESJ/LEC:** ____/____/____

(se não souber dia e mês, colocar 01/01)

Idade ao diagnóstico de LES/LESJ/LEC: ____ anos**Peso:** ____ kg**Peso ideal:** ____ kg**Altura:** ____ m / **IMC:** ____ kg/m²**Tabagismo prévio:** () Sim () Não**Tabagismo atual:** () Sim () Não **Nº cigarros/dia:** ____**Dislipidemia:** () Sim () Não**Doença arterial coronariana:** () Sim () Não**Diabetes:** () Sim () Não**Hipertensão arterial:** () Sim () Não**Medicações em uso atual:**

- Hidroxicloroquina: () Sim () Não
____ mg/dia, ____ mg ____ x/semana

Tempo de uso total: ____ anos

Dose cumulativa: ____ anos

Horário de tomada: ____

- Prednisona: () Sim () Não

____ mg/dia

Tempo de uso total: ____ anos

Dose cumulativa: ____ anos

Horário de tomada: ____

- Pulso metilprednisolona: () Sim () Não

____ g em 3 dias

- Metotrexato: () Sim () Não

____ mg/semana

- Azatioprina: () Sim () Não
 _____ mg/dia
- micofenolato mofetil: () Sim () Não
 _____ mg/dia
- Ciclosporina: () Sim () Não
 _____ mg/dia
- Ciclofosfamida: () Sim () Não
 () NIH () Eurolupus
Dose/pulso: _____ mg N° de pulsos: _____

Outros: _____

Medicações (uso prévio):

- Hidroxicloroquina: () Sim () Não
- Prednisona: () Sim () Não
- Pulso metilprednisolona: () Sim () Não
- Metotrexato: () Sim () Não
- Azatioprina: () Sim () Não
- micofenolato mofetil: () Sim () Não
- Ciclosporina: () Sim () Não
- Ciclofosfamida: () Sim () Não

Outros: _____

Acometimentos sistêmicos prévios e/ou atuais (definição pelo SLEDAl):

	Prévio	Atual
Cutâneo:	() Sim () Não	() Sim () Não
Artrite:	() Sim () Não	() Sim () Não
Anemia hemolítica:	() Sim () Não	() Sim () Não
Linfopenia:	() Sim () Não	() Sim () Não
Leucopenia:	() Sim () Não	() Sim () Não
Plaquetopenia:	() Sim () Não	() Sim () Não
Pleurite:	() Sim () Não	() Sim () Não
Pericardite:	() Sim () Não	() Sim () Não
Renal:	() Sim () Não	() Sim () Não
Psicose:	() Sim () Não	() Sim () Não
Convulsões:	() Sim () Não	() Sim () Não

Outros Acometimentos:

	Prévio	Atual
Febre:	() Sim () Não	() Sim () Não
Perda de peso:	() Sim () Não	() Sim () Não
Adenomegalia:	() Sim () Não	() Sim () Não
Hepatomegalia:	() Sim () Não	() Sim () Não
Esplenomegalia:	() Sim () Não	() Sim () Não
Miosite:	() Sim () Não	() Sim () Não
SAF:	() Sim () Não	() Sim () Não
SAM:	() Sim () Não	() Sim () Não
Pancreatite:	() Sim () Não	() Sim () Não

Outros: _____

Perfil de autoanticorpos:**Anti-DNA:** () Sim () Não**Anti-RNP:** () Sim () Não / **Anti-Sm:** () Sim () Não**Anti-Ro:** () Sim () Não / **Anti-La:** () Sim () Não**Anti-P:** () Sim () Não**Anticardiolipina IgG:** () Sim () Não / **Anticardiolipina IgM:** () Sim () Não**LAC:** () Sim () Não**Anti-beta2 IgG:** () Sim () Não / **Anti-beta2 IgM:** () Sim () Não**Exames laboratoriais atuais:****Hb:** _____ g/dL**Leucócitos:** _____ /mm³ / **Neutrófilos:** _____ /mm³ / **Linfócitos:** _____ /mm³**Plaquetas:** _____ /mm³**Ureia:** _____ mg/dL / **Creatinina:** _____ mg/dL**TGO:** _____ UI/L / **TGP:** _____ UI/dL**Anti-DNA:** ELISA: _____ U, IF: _____**C3:** _____ mg/dL / **C4:** _____ mg/dL**Colesterol total:** _____ mg/dL, **HDL:** _____ mg/dL, **LDL:** _____ mg/dL**Triglicérides:** _____ mg/dL, **glicemia:** _____ mg/dL**Resultados da ENMG:****Entrada no estudo:** _____**12 meses:** _____**Sintomas de neuropatia periférica:****Parestesias:** () Sim () Não**Dor neuropática:** () Sim () Não**Reflexos diminuídos:** () Sim () Não**Alteração de sensibilidade:** () Sim () Não**Sonolência:** () Sim () Não

SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)

SLEDAI SCORE	DESCRIÇÃO	DEFINIÇÃO
() 8	CONVULSÃO	Instalação recente. Excluir causa metabólica, infecciosa ou por drogas.
() 8	PSICOSE	Alterações da percepção da realidade. Excluir causa metabólica, infecciosa ou por drogas.
() 8	Sd CEREBRAL ORGÂNICA	Função mental alterada (orientação, atenção, memória, sono). Instalação rápida. Excluir causa metabólica, infecciosa ou por drogas.
() 8	DISTÚRBIOS VISUAIS	Alterações da retina (corpos coróides, hemorragias, exsudatos, neurite óptica). Excluir: HAS, causa infecciosa ou por drogas.
() 8	DISTÚRBIOS DOS PARES CRANIANOS	Instalação recente.
() 8	CEFALEIA LÚPICA	Cefaleia severa, persistente, refratária, pode ser do tipo migranoso.
() 8	AVC	Instalação recente. Excluir arteriosclerose.
() 8	VASCULITE	Úlcera, gangrena, nódulos digitais dolorosos, infarto periungueal, ou biópsia ou angiograma compatíveis com vasculite.
() 4	ARTRITE	Mais de duas articulações.
() 4	MIOSITE	Dor/fraqueza muscular proximal, com elevação da CK/aldolase ou eletromiografia ou biópsia compatível com miosite.
() 4	CILINDROS URINÁRIOS	Cilindros de eritrócitos ou granulados.
() 4	HEMATÚRIA	> 5 células/ campo. Excluir litíase, infecção ou outra causa.
() 4	PROTEINÚRIA	> 0,5 g/ 24 h. Instalação recente ou aumento > 0,5 g/ 24 h.
() 4	PIÚRIA	> 5 leucócitos/ campo. Excluir infecção.

SLEDAI SCORE	DESCRIÇÃO	DEFINIÇÃO
() 2	RASH	Instalação recente ou recorrência de rash tipo inflamatório.
() 2	ALOPÉCIA	Instalação recente ou recorrência de perda anormal difusa ou localizada de cabelo.
() 2	ÚLCERAS NASAIS	Instalação recente ou recorrência de úlceras nasais.
() 2	PLEURITE	Dor torácica pleurítica com atrito pleural, derrame ou espessamento pleural.
() 2	PERICARDITE	Dor pericárdica mais pelo menos um dos seguintes: atrito, derrame, ou confirmação eletrocardiográfica ou por ecocardiograma.
() 2	HIPOCOMPLEMENTEMIA	C3, C4 ou CH50 abaixo dos valores de referência.
() 2	ANTICORPO ANTI-DNA	Acima dos valores de referência.
() 1	TROMBOCITOPENIA	< 100.000 plaquetas/mm ³ .
() 1	LEUCOPENIA	< 3.000 leucócitos/mm ³ . Excluir causas farmacológicas.
() 1	FEBRE	> 38°C. Excluir causa infecciosa.
TOTAL (1-105)		

Cutaneous LE Disease Area and Severity Index (CLASI)

Select the score in each anatomical location that describes the most severely affected cutaneous lupus-associated lesion

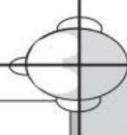
activity			damage		
Anatomical Location	Erythema	Scale/Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/Atrophy/Panniculitis	Anatomical Location
	0-absent 1-pink; faint erythema 2- red; 3-dark red; purple/violaceous/ crusted/ hemorrhagic	0-absent; 1-scale 2-verrucous/ hypertrophic	0-absent, 1-dyspigmentation	0 – absent 1 – scarring 2 – severely atrophic scarring or panniculitis	
Scalp				See below	Scalp
Ears					Ears
Nose (incl. malar area)					Nose (incl. malar area)
Rest of the face					Rest of the face
V-area neck (frontal)					V-area neck (frontal)
Post. Neck &/or shoulders					Post. Neck &/or shoulders
Chest					Chest
Abdomen					Abdomen
Back, buttocks					Back, buttocks
Arms					Arms
Hands					Hands
Legs					Legs
Feet					Feet

Mucous membrane

Mucous membrane lesions (examine if patient confirms involvement)		Report duration of dyspigmentation after active lesions have resolved (verbal report by patient – tick appropriate box)
0-absent; 1-lesion or ulceration		☐ Dyspigmentation usually lasts less than 12 months (dyspigmentation score above remains) ☐ Dyspigmentation usually lasts at least 12 months (dyspigmentation score is doubled)

Dyspigmentation

Alopecia

Recent Hair loss (within the last 30 days / as reported by patient)		NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both	
1-Yes 0-No			
Divide the scalp into four quadrants as shown. The dividing line between right and left is the midline. The dividing line between frontal and occipital is the line connecting the highest points of the ear lobe. A quadrant is considered affected if there is a lesion within the quadrant.			
Alopecia (clinically not obviously scarred)		Scarring of the scalp (judged clinically)	
0-absent 1-diffuse; non-inflammatory 2-focal or patchy in one quadrant; 3-focal or patchy in more than one quadrant		0- absent 3- in one quadrant 4- two quadrants 5- three quadrants 6- affects the whole skull	

Total Activity Score

(For the activity score please add up the scores of the left side i.e. for Erythema, Scale/Hypertrophy, Mucous membrane involvement and Alopecia)

Total Damage Score

(For the damage score, please add up the scores of the right side, i.e. for Dyspigmentation, Scarring/Atrophy/Panniculitis and Scarring of the Scalp)

Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC/ACR Damage Index

Lesão ocorrida desde o diagnóstico de LES determinado por avaliação clínica e presente pelo menos há 6 meses, podendo existir há menos tempo caso seja referenciado. Episódios repetidos têm de estar separados por 6 meses para marcar *score* 2 A mesma lesão não pode ser contada duas vezes.

ITEM	Score (circulo)		
OCULAR (qualquer olho, por avaliação clínica)			
Catarata	0	1	
Alteração retiniana ou atrofia óptica	0	1	
NEUROPSIQUIÁTRICO			
Déficit cognitivo (Ex: perda de memória, dificuldade em cálculos matemáticos, má concentração, dificuldade na linguagem escrita ou falada, diminuição do nível de performance) ou Psicose Major	0	1	
Convulsões requerendo terapêutica por 6 meses	0	1	
Acidente vascular cerebral (alguma vez) (marcar 2 se número de episódios superior a 1) Ou ressecção não devida a malignidade	0	1	2
Neuropatia periférica ou craniana (excluindo nervo óptico)	0	1	
Mielite transversa	0	1	
RENAL			
Taxa de filtrado glomerular (TFG/GFR) medida ou estimada < 50%	0	1	
Proteinúria das 24h > ou = a 3.5 g/24 h	0	1	
Insuficiência renal terminal)			3
PULMONAR			
Hipertensão pulmonar (hipertrofia ventricular direita ou acentuação de S2)	0	1	
Fibrose pulmonar (radiografia e exame objectivo)	0	1	
Shrinking lung (radiografia)	0	1	
Fibrose pleural (radiografia)	0	1	

Enfarte pulmonar (radiografia) ou ressecção não devida à malignidade	0	1	
CARDIOVASCULAR			
Angina ou <i>bypass</i> arterial coronário	0	1	
Infarto do miocárdio (alguma vez) (marcar 2 se número de episódios superior a 1)	0	1	2
Miocardiopatia (disfunção ventricular)	0	1	
Doença valvular/ sopro diastólico, ou sopro sistólico > III/VI)	0	1	
Pericardite com duração superior a 6 meses ou pericardiectomia	0	1	
VASCULAR PERIFÉRICO			
Claudicação com duração superior a 6 meses	0	1	
Perda minor de tecido (alguma vez) (Ex: polpa dos dedos)	0	1	
Perda significativa de tecido (alguma vez) (Ex: dedo ou membro) (marcar 2 se número de episódios superior a 1)	0	1	2
Trombose venosa com edema e ulceração ou estase venosa	0	1	
GASTROINTESTINAL			
Infarto ou ressecção de intestino abaixo do duodeno, baço, fígado, vesícula biliar (alguma vez) por qualquer causa (marcar 2 se número de locais superior a 1)	0	1	2
Insuficiência mesentérica	0	1	
Peritonite crónica	0	1	
Estenose esofágica ou cirúrgica do tracto gastrointestinal superior (alguma vez)	0	1	
Pancreatite	0	1	
MUSCULOESQUELÉTICO			
Atrofia ou fraqueza muscular	0	1	
Artrite erosiva ou deformante (incluindo deformidades redutíveis, excluindo necrose avascular)	0	1	
Osteoporose (radiográfica) com fractura ou colapso vertebral (excluindo necrose avascular)	0	1	
Necrose avascular (marcar 2 se número de episódios superior a 1)	0	1	2
Osteomielite	0	1	
Ruptura tendinosa	0	1	

PELE			
Alopecia crônica cicatricial	0	1	
Alopecia cicatricial extensa ou pânículo para além do couro cabeludo e polpa digital	0	1	
Ulceração cutânea (não devida a trombose) por mais de 6 meses	0	1	
FALÊNCIA GONADAL PREMATURA	0	1	
DIABETES (INDEPENDENTEMENTE DO TRATAMENTO)	0	1	
MALIGNIDADE (EXCLUINDO DISPLASIA) (MARCAR 2 SE NÚMERO DE EPISÓDIOS SUPERIOR A 1)	0	1	2
	0	1	
TOTAL DO SCORE SLICC (0-49)			

ATM – MORISK	
13. A Sr(a) se esquece de tomar os seus remédios? ☐ Sempre (1) ☐ Quase sempre (2) ☐ Com frequência (3) ☐ Às vezes (4) ☐ Raramente (5) ☐ Nunca (6)	AD1 []
14. A Sr (a) costuma tomar seus remédios fora do horário? ☐ Sempre (1) ☐ Quase sempre (2) ☐ Com frequência (3) ☐ Às vezes (4) ☐ Raramente (5) ☐ Nunca (6)	AD2 []
15. Quando o Sr(a) está se sentindo melhor, a Sr(a) pára de tomar seus remédios? ☐ Sempre (1) ☐ Quase sempre (2) ☐ Com frequência (3) ☐ Às vezes (4) ☐ Raramente (5) ☐ Nunca (6)	AD3 []
16. Às vezes, se a Sr(a) se sente pior tomando seus remédios, o Sr(a) para de tomá-los? ☐ Sempre (1) ☐ Quase sempre (2) ☐ Com frequência (3) ☐ Às vezes (4) ☐ Raramente (5) ☐ Nunca (6)	AD4 []
17. Alguma vez a Sr(a) tomou mais um ou vários comprimidos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior? ☐ Sempre (1) ☐ Quase sempre (2) ☐ Com frequência (3) ☐ Às vezes (4) ☐ Raramente (5) ☐ Nunca (6)	AD5 []
18. Alguma vez interrompeu o tratamento para a sua doença por que seus remédios acabaram? ☐ Sempre (1) ☐ Quase sempre (2) ☐ Com frequência (3) ☐ Às vezes (4) ☐ Raramente (5) ☐ Nunca (6)	AD6 []
19. Os remédios que a Sr(a) está tomando estão melhorando sua saúde? ☐ Sim (1) ☐ Não (0)	EFM []



Critério Brasil 2015 e atualização da distribuição de classes para 2016

Modelo de Questionário sugerido para aplicação

P.XX Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do domicílio para efeito de classificação econômica. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

INSTRUÇÃO: Todos os itens devem ser perguntados pelo entrevistador e respondidos pelo entrevistado.

Vamos começar? No domicílio tem _____ (LEIA CADA ITEM)

ITENS DE CONFORTO	NÃO POSSUI	QUANTIDADE QUE POSSUI			
		1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de <i>freezers</i> independentes ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadora de louças					
Quantidade de fornos de micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional					
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:	
1	Asfaltada/Pavimentada
2	Terra/Cascalho

Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

Nomenclatura atual	Nomenclatura anterior
Analfabeto / Fundamental I incompleto	Analfabeto/Primário Incompleto
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	Primário Completo/Ginásio Incompleto
Fundamental completo/Médio incompleto	Ginásio Completo/Colegial Incompleto
Médio completo/Superior incompleto	Colegial Completo/Superior Incompleto
Superior completo	Superior Completo

Cortes do Critério Brasil

Classe	Pontos
A	45 - 100
B1	38 - 44
B2	29 - 37
C1	23 - 28
C2	17 - 22
D-E	0 - 16

Anexo D- Questionário DN4

Questionário Para diagnóstico De Dor Neuropática – DN4

Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número:

ENTREVISTA DO PACIENTE

Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?

	Sim	Não
1- Queimação	☐	☐
2- Sensação de frio dolorosa	☐	☐
3- Choque elétrico	☐	☐

Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

	Sim	Não
4- Formigamento	☐	☐
5- Alfinetada e agulhada	☐	☐
6- Adormecimento	☐	☐
7- Coceira	☐	☐

EXAME DO PACIENTE

Questão 3: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?

	Sim	Não
8- Hipoestesia ao toque	☐	☐
9- Hipoestesia a picada de agulha	☐	☐

Questão 4: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:

	Sim	Não
10- Escovação	☐	☐

SCORE

0 – Para cada item negativo 1 – Para cada item positivo

Dor Neuropática: Escore total a partir de 4/10.

() Dor Nociceptiva

() Dor Neuropática

8 REFERÊNCIAS

Ackerman AB. *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: a method by pattern analysis*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1978. p.813.

Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, et al. *The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus*. *J Invest Dermatol*. 2005;125:889-94.

Alfadley A, Al-Rayes H, Hussein W, Al-Dalaan A, Al-Aboud K. Thalidomide for treatment of severe generalized discoid lupus lesions in two patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(5Suppl)S89-S91.

Anyanwu CO, Stewart CL, Werth VP. Thalidomide-induced orofacial neuropathy. *J Clin Rheumatol*. 2014;20:399-400.

Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério Brasil 2015 e atualização da distribuição de classes para 2016; 2016. [citado 06 de junho de 2020]. Disponível em: <http://www.abep.org/criterio-brasil>.

Atra E, Sato EI. Treatment of the cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11:487-93.

Baret I, De Haes P. *Thalidomide*: still an important second-line treatment in refractory cutaneous lupus erythematosus? *J Dermatolog Treat*. 2015;26:173-7.

Bastuji-Garin S, Ochonisky S, Bouche P, et al. *Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy*: a prospective study of 135 dermatologic patients. *J Invest Dermatol*. 2002;119:1020-6.

Bessis D, Guillot B, Monpoint S, Dandurand M, Guilhaud JJ. Thalidomide for systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1992;339:549-50.

Bohmeyer J, Achenbach A, Westenberger M, Stadler R. Thalidomide therapy of cutaneous lupus erythematosus. *Hautarzt*. 2002;53:744-8.

Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114:29-36.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Talidomida: orientação para o uso controlado*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014 [citado 10 de maio de 2020]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/11/talidomida-orientacoes-web-2.pdf>.

Briani C, Zara G, Rondinone R, et al. *Thalidomide neurotoxicity*: prospective study in patients with lupus erythematosus. *Neurology*. 2004;62:2288-90.

Brocard A, Barbarot S, Milpied B, Stalder JF. Thalidomide in the treatment of chronic discoid lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132:853-6.

Burrows NP, Walport MJ, Hammond AH, Davey N, Jones RR. Lupus erythematosus profundus with partial C4 deficiency responding to thalidomide. *Br J Dermatol*. 1991;125:62-7.

Cavaletti G, Beronio A, Reni L, et al. *Thalidomide sensory neurotoxicity*: a clinical and neurophysiologic study. *Neurology*. 2004;62:2291-3.

Chasset F, Tounsi T, Cesbron E, Barkaud A, Francès C, Arnaud L. *Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus*: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:342-50.

Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, Freimer M, Simmons-O'Brien E, Vogelsang G. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology*. 2002;59:1872-5.

Chen S, Andary M, Buschbacher R, et al. Electrodiagnostic reference values for upper and lower limb nerve conduction studies in adult populations. *Muscle Nerve*. 2016;54:371-7.

Clemmensen OJ, Olsen PZ, Andersen KE. Thalidomide neurotoxicity. *Arch Dermatol*. 1984;120:338-41.

CLSI. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Wayne, Pennsylvania, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2003.

CLSI. Mass Spectrometry in the Clinical Laboratory: General Principles and Guidance; Approved Guideline. CLSI document C50-A. Wayne, Pennsylvania, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.

CLSI. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI document EP17-A. Wayne, Pennsylvania, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2004.

Coelho A, Souto MI, Cardoso CR, et al. *Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients*. *Lupus*. 2005;14:434-9.

Cortés-Hernández J, Ávila G, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Efficacy and safety of lenalidomide for refractory cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):R265.

Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3284-90.

Crouch RB, Foley PA, Ng JC, Baker CS. Thalidomide experience of a major Australian teaching hospital. *Australas J Dermatol*. 2002;43:278-84.

Cuadrado MJ, Karim Y, Sanna G, Smith E, Khamashta MA, Hughes GR. *Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens*. *Am J Med*. 2005;118:246-50.

Delgado A, Lima M. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psic Saúde Doenças*. 2001;2:81-100.

Duong DJ, Spigel GT, Moxley RT 3rd, Gaspari AA. American experience with low-dose thalidomide therapy for severe cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1999;135:1079-87.

Dwivedi R, Singh M, Kaleekal T, Gupta YK, Tripathi M. *Concentration of antiepileptic drugs in persons with epilepsy: a comparative study in serum and saliva*. *Int J Neurosci*. 2015;6:1-7.

Elderson A, Gerritsen van der Hoop R, Haanstra W, Neijt JP, Gispen WH, Jennekens FG. Vibration perception and thermoperception as quantitative measurements in the monitoring of cisplatin induced neurotoxicity. *J Neurol Sci*. 1989;93:167-74.

Eriksson T, Björkman S, Fyge A, Ekberg H. *Determination of thalidomide in plasma and blood by high-performance liquid chromatography: avoiding hydrolytic degradation*. *J Chromatogr*. 1992;582:211-6.

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:736-45.

Fleming FJ, Vytopil M, Chaitow J, Jones HR Jr, Darras BT, Ryan MM. Thalidomide neuropathy in childhood. *Neuromuscul Disord*. 2005;15:172-6.

Fouarge E, Maquet P. *Conséquences neurologiques centrales et périphériques de l'alcoolisme* [Neurological consequences of alcoholism]. *Rev Med Liege*. 2019;74:310-3.

Francès C, Cosnes A, Duhaut P, et al. *Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus: a French multicenter prospective study*. *Arch Dermatol*. 2012;148:479-84.

Frankel HC, Sharon VR, Vleugels RA, Merola JF, Qureshi AA. Lower-dose thalidomide therapy effectively treats cutaneous lupus erythematosus but is limited by neuropathic toxicity. *Int J Dermatol*. 2013;52:1407-9.

Gambini D, Carrera C, Passoni E, Muratori S, Berti E, Caputo R. Thalidomide treatment for hypertrophic cutaneous lupus erythematosus. *J Dermatolog Treat*. 2004;15:365-31.

Gardner-Medwin JM, Smith NJ, Powell RJ. *Clinical experience with thalidomide in the management of severe oral and genital ulceration in conditions such as Behçet's disease: use of neurophysiological studies to detect thalidomide neuropathy*. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:828-32.

Georgala S, Katoulis AC, Hasapi V, Koumantaki-Mathioudaki E. Thalidomide treatment for hypertrophic lupus erythematosus [letter]. *Clin Exp Dermatol*. 1998;23:141.

Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39:363-9.

Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-91.

Guisa VR, Trudes G, Jesus AA, Aikawa NE, Romiti R, Silva CA. Lupus erythematosus panniculitis in children and adolescents. *Acta Reumatol Port*. 2012;37:82-5.

Haim N, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Yarnitsky D, Simri W, Robinson E. Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas. *Cancer*. 1994;73:2515-9.

Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. *Research electronic*

data capture (REDCap) - a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42:377-81.

Hasper MF. *Chronic cutaneous lupus erythematosus*. Thalidomide treatment of 11 patients. *Arch Dermatol.* 1983;119:812-5.

Hess CW, Hunziker T, Küpfer A, Ludin HP. *Thalidomide-induced peripheral neuropathy*. A prospective clinical, neurophysiological and pharmacogenetic evaluation. *J Neurol.* 1986;233:83-9.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.

Holm AL, Bowers KE, McMeekin TO, Gaspari AA. Chronic cutaneous lupus erythematosus treated with thalidomide. *Arch Dermatol.* 1993;129:1548-50.

Housman TS, Jorizzo JL, McCarty MA, Grummer SE, Fleischer AB Jr, Sutej PG. Low-dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2003;139:50-4.

Johannessen SI, Landmark CJ. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2008;8:929-39.

Kakimoto T, Hattori Y, Okamoto S, et al. *Thalidomide for the treatment of refractory multiple myeloma*: association of plasma concentrations of thalidomide and angiogenic growth factors with clinical outcome. *Jpn J Cancer Res.* 2002;93:1029-36.

Knop J, Bonsmann G, Happle R, et al. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1983;108:461-6.

Kodama T, Abe M, Iida S, et al. A pharmacokinetic study evaluating the relationship between treatment efficacy and incidence of adverse events with thalidomide plasma concentrations in patients with refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9:154-9.

Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z, et al. *S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus* - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:389-404.

Kyriakis KP, Kontochristopoulos GJ, Panteleos DN. Experience with low-dose thalidomide therapy in chronic discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 2000;39:218-22.

Laguëny A, Rommel A, Vignolly B, et al. *Thalidomide neuropathy: an electrophysiologic study*. *Muscle Nerve*. 1986;9:837-44.

Lyakhovisky A, Baum S, Shpiro D, Salomon M, Trau H. Thalidomide therapy for discoid lupus erythematosus. *Harefuah*. 2006;145:489-92.

Lumsden MA. *The NICE Guideline - Menopause: diagnosis and management*. *Climacteric*. 2016;19:426-9.

Naafs B, Bakkers EJ, Flinterman J, Faber WR. Thalidomide treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1982;107:83-6.

Naafs B, Faber WR. *Thalidomide therapy*. An open trial. *Int J Dermatol*. 1985;24:131-4.

Ochonisky S, Verroust J, Bastuji-Garin S, Gherardi R, Revuz J. Thalidomide neuropathy incidence and clinico-electrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol*. 1994;130:66-9.

Oliveira-Santos M, Verani JF, Camacho LA, de Andrade CA, Ferrante-Silva R, Klumb EM. *Effectiveness of pharmaceutical care for drug treatment adherence in patients with systemic lupus erythematosus in Rio de Janeiro, Brazil: study protocol for a randomized controlled trial*. *Trials*. 2016;17:181.

Ordi-Ros J, Cortés F, Cucurull E, Mauri M, Buján S, Vilardell M. Thalidomide in the treatment of cutaneous lupus refractory to conventional therapy. *J Rheumatol*. 2000;2:1429-33.

Pedrosa TN, Pasoto SG, Aikawa NE, et al. Understanding the dynamics of hydroxychloroquine blood levels in lupus nephritis. *Lupus*. 2020;29:560-8.

Petri M, Elkhaila M, Li J, Magder LS, Goldman DW. Hydroxychloroquine blood levels predict hydroxychloroquine retinopathy. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:448-53.

Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiologic correlations*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p141-59.

Rubio JB, González FF. Fixed lupus erythematosus (its treatment with thalidomide). *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1977;5:279-85.

Samsoen M, Grosshans E, Basset A. Thalidomide in the treatment of discoid lupus erythematosus (D.L.E.) (author's transl). *Ann Dermatol Venereol*. 1980;107:515-23.

Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain*. 2010;11:484-90.

Sato EI, Assis LS, Lourenzi VP, Andrade LE. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. *Rev Assoc Med Bras*. 1998;44:289-93.

Scolari F, Harms M, Gilardi S. Thalidomide in the treatment of chronic lupus erythematosus. *Dermatologica*. 1982;165:355-62.

Sharma NL, Sharma VC, Mahajan VK, Shanker V, Ranjan N, Gupta M. *Thalidomide: an experience in therapeutic outcome and adverse reactions*. *J Dermatolog Treat*. 2007;18:335-40.

Sigges J, Biazar C, Landmann A, et al. Therapeutic strategies evaluated by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set Questionnaire in more than 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2013;12:694-702.

Stevens RJ, Andujar C, Edwards CJ, et al. *Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus: experience in sixteen consecutive patients.* *Br J Rheumatol.* 1997;36:353-9.

Tebbe B, Orfanos CE. Epidemiology and socioeconomic impact of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus.* 1997;6:96-104.

Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. *Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management.* *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27:629-38.

Thomson KF, Goodfield MJ. Low-dose thalidomide is an effective second-line treatment in cutaneous lupus erythematosus. *J Dermatolog Treat.* 2001;12:145-7.

Vasquez R, Wang D, Tran QP, et al. A multicentre, cross-sectional study on quality of life in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2013;168:145-53.

Versapuech J, Beylot-Barry M, Doutre MS, Beylot C. *Subacute cutaneous lupus.* Evolutive and therapeutic features of a series of 24 cases. *Presse Med.* 2000;29:1596-9.

Walchner M, Meurer M, Plewig G, Messer G. Clinical and immunologic parameters during thalidomide treatment of lupus erythematosus. *Int J Dermatol.* 2000;39:383-8.

Wang D, Chen H, Wang S, et al. *Thalidomide treatment in cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus: a multicenter study in China.* *Clin Rheumatol.* 2016;35:1521-7.

Warren KJ, Nopper AJ, Crosby DL. Thalidomide for recalcitrant discoid lesions in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:293-5.

Wienert S, Gadola S, Hunziker T. *Facets of lupus erythematosus: panniculitis responding to thalidomide*. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6:214-6.

Wulff CH, Høyer H, Asboe-Hansen G, Brodthagen H. Development of polyneuropathy during thalidomide therapy. *Br J Dermatol*. 1985;112:475–80.

Yuki EFN, Silva CA, Aikawa NE, et al. Thalidomide and lenalidomide for refractory systemic/cutaneous lupus erythematosus treatment: a narrative review of literature for clinical practice. *J Clin Rheumatol*. 2019; Oct 29 [cited 2020 May 10]. Available from: https://journals.lww.com/jclinrheum/Abstract/9000/Thalidomide_and_Lenalidomide_for_Refractory.98890.aspx. [Epub Ahead of print].

Zara G, Ermani M, Rondinone R, Arienti S, Doria A. *Thalidomide and sensory neurotoxicity: a neurophysiological study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1258–61.

Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD, Elsayed ME. *S.T.E.P.S.: A comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide*. *Clin Ther*. 1999;2:319-30.

LINKS PARA OS ARTIGOS SUBMETIDOS

Yuki EFN, Silva CA, Aikawa NE, et al. Thalidomide and lenalidomide for refractory systemic/cutaneous lupus erythematosus treatment: a narrative review of literature for clinical practice. *J Clin Rheumatol*. 2019; Oct 29 [cited 2020 May 10]. Available from: https://journals.lww.com/jclinrheum/Abstract/9000/Thalidomide_and_Lenalidomide_for_Refractory.98890.aspx. doi: 10.1097/RHU.0000000000001160. PMID: 31693649. [Epub Ahead of print].



[Advanced](#)
[User Guide](#)

[J Clin Rheumatol](#). 2019 Oct 29. doi: 10.1097/RHU.0000000000001160. Online ahead of print.

Thalidomide and Lenalidomide for Refractory Systemic/Cutaneous Lupus Erythematosus Treatment: A Narrative Review of Literature for Clinical Practice

Emily Figueiredo Neves Yuki ¹, Clovis A Silva ¹, Nadia E Aikawa ¹, Ricardo Romiti ², Carlos Otto Heise ³, Eloisa Bonfa ¹, Sandra Gofinet Pasoto ¹

Affiliations [+ expand](#)
 PMID: 31693649 DOI: 10.1097/RHU.0000000000001160

Abstract

Background: Thalidomide has shown exceptional results in systemic/cutaneous lupus erythematosus(SLE/CLE). Recently, lenalidomide has been also prescribed for SLE/CLE treatment. Literature regarding efficacy/adverse events for these drugs is scarce with a single systematic review and meta-analysis focused solely on thalidomide for refractory cutaneous lupus subtypes.

Objective: We, therefore, addressed in this narrative review the efficacy/adverse effects of thalidomide and lenalidomide for SLE and CLE. In addition, we provide a specialist approach for clinical practice based on the available evidence.

Results: Efficacy of thalidomide for refractory cutaneous lupus treatment was demonstrated by several studies, mostly retrospective with small sample size(≤ 20). The frequency of peripheral polyneuropathy is controversial varying from 15-80% with no consistent data regarding cumulative dose and length of use. Drug withdrawn results in clinical partial/complete reversibility for most cases (70%). For lenalidomide, seven studies (small sample sizes) reported its efficacy for SLE/CLE with complete/partial response in all patients with a mean time to response of 3 months. Flare rate varied from 25-75% occurring 0.5-10 months after drug withdrawn. There were no reports of polyneuropathy/worsening of previous thalidomide-induced neuropathy, but most of them did not perform nerve conduction studies. Teratogenicity risk exist for both drugs and strict precautions are required.

Conclusions: Thalidomide is very efficacious as an induction therapy for patients with severe/refractory cutaneous lupus with high risk of scarring, but its longstanding use should be avoided due to neurotoxicity. Lenalidomide is a promising drug for skin lupus treatment, particularly regarding the apparent lower frequency of nerve side effects.

FULL TEXT LINKS



ACTIONS

SHARE





PAGE NAVIGATION

- < Title & authors
- Abstract
- Similar articles
- Cited by
- Related information
- LinkOut - more resources

Yuki EFN, Soares R, Kupa LVK, et al. One-year prospective nerve conduction study of thalidomide neuropathy in lupus erythematosus: Incidence, coasting effect and drug plasma levels. Lupus. 2021 Mar 3;961203321998433. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203321998433?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori.rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub_0pubmed.10.1177/0961203321998433. PMID: 33657919. [Epub ahead of print].

PubMed.gov **Search**

[Advanced](#) [User Guide](#)

[Save](#) [Email](#) [Send to](#) [Display options](#)

> Lupus. 2021 Mar 3;961203321998433. doi: 10.1177/0961203321998433. Online ahead of print.

One-year prospective nerve conduction study of thalidomide neuropathy in lupus erythematosus: Incidence, coasting effect and drug plasma levels

Emily Figueiredo Neves Yuki ¹, Renata Soares ², Léonard de Vinci Kanda Kupa ², Carlos Otto Heise ³, Nadia Emi Aikawa ¹, Marcelo Arnone ⁴, Ricardo Romiti ⁴, Tatiana do Nascimento Pedrosa ¹, Clovis Artur Almeida da Silva ¹, Eloisa Bonfa ¹, Sandra Gofinet Pasoto ¹

Affiliations [+ expand](#)

PMID: 33657919 DOI: 10.1177/0961203321998433

Abstract

Background: Few prospective studies in cutaneous and systemic lupus erythematosus (CLE/SLE) assessed thalidomide-induced peripheral neuropathy (TiPN) incidence/reversibility, and most have not excluded confounding causes neither monitored thalidomide plasma levels.

Objectives: To evaluate TiPN incidence/reversibility, coasting effect and its association with thalidomide plasma levels in CLE/SLE.

Methods: One-year prospective study of thalidomide in 20 CLE/SLE patients without pregnancy potential, with normal nerve conduction study (NCS), and excluded other PN causes. Thalidomide levels were determined by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry.

Results: Twelve patients (60%) developed TiPN: 33.3% were symptomatic and 66.6% asymptomatic. Half of this latter group developed coasting effect (TiPN symptoms 1-3 months after drug withdrawal). The main predictive factors for TiPN were treatment duration ≥ 6 months ($p = 0.025$) and cumulative dose ($p = 0.023$). No difference in plasma thalidomide levels between patients with/without TiPN was observed ($p = 0.464$). After drug withdrawal, 75% symptomatic TiPN patients improved their symptoms. Seven TiPN patients underwent an additional NCS after drug withdrawal: 42.8% worsened NCS, 14.2% was stable, and 42.8% had improved NCS.

Conclusion: Our data provides novel evidence of coasting effect in half of asymptomatic patients with TiPN. The irreversible nature of this lesion in 25% of TiPN patients reinforces the relevance of early NCS monitoring, and suggests thalidomide use solely as a bridge for other effective therapy for refractory cutaneous lupus patients.

Keywords: Lupus erythematosus; coasting effect; nerve conduction study; peripheral neuropathy; thalidomide; thalidomide plasma level.

FULL TEXT LINKS



ACTIONS

[Cite](#)

[Favorites](#)

SHARE



PAGE NAVIGATION

< [Title & authors](#)

[Abstract](#)

[Similar articles](#)

[LinkOut - more resources](#)