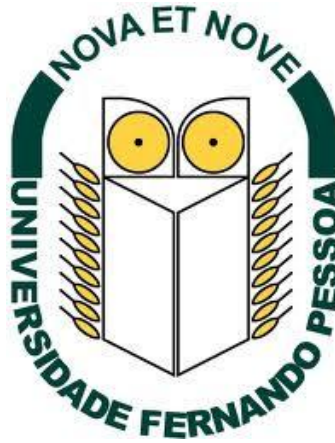


Fábio da Silva Tavares Bastos



Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

Faculdade de Ciências da Saúde

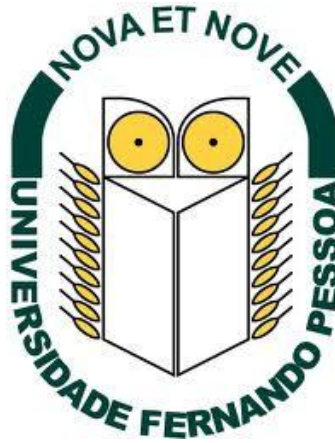
Universidade Fernando Pessoa

Porto

2013

Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

Fábio da Silva Tavares Bastos



Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto

2013

iii

Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

Fábio da Silva Tavares Bastos

Talidomida: A Fénix renascida das cinzas

Atesto a originalidade do trabalho:

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientadora:

Professora Doutora Márcia Carvalho

Sumário

A talidomida marcou o seu nome na história pelas piores razões devido às malformações congénitas que causou em crianças nas décadas de 50 e 60 do século passado. Recentemente descobriram-se novas aplicações clínicas que prometem relançar a maneira como esta molécula é vista pela comunidade científica e a sociedade em geral. Por essa razão, neste trabalho foi feita uma revisão farmacocinética, explorando os principais parâmetros, e uma revisão farmacodinâmica, demonstrando o nosso conhecimento até à data sobre o seu mecanismo de ação. Foi igualmente realizado um levantamento dos principais efeitos secundários e possíveis interações da talidomida, bem como uma compilação dos dados relativos à eficácia da talidomida em doenças dermatológicas, gastrointestinais, tumores não-sólidos e sólidos, bem como em várias outras patologias. O potencial desta molécula é enorme embora só esteja autorizada até ao momento para o tratamento do Eritema Nodoso da Lepra e do Mieloma Múltiplo, neste último em associação com a dexametasona. A sua utilização cada vez maior e o risco de teratogenia ainda real levaram ao desenvolvimento do programa STEPS pela empresa Celgene, que promove o controlo da prescrição, da dispensa e o uso racional da talidomida.

Palavras-chave: Talidomida, neuropatia periférica, teratogenia, farmacocinética, farmacodinâmica, mecanismo de ação, Eritema Nodoso da Lepra, Mieloma Múltiplo, STEPS.

Abstract

The molecule thalidomide carved its name in history for the worst reasons, mostly due to the malformations brought upon children in the 5th and 6th decades of the last century. Recently, new found uses for this drug have promised to remodel its insight from the scientific community as well the general public. So it was necessary to revise all data, pharmacokinetic, with the various parameters, and pharmacodynamics, exploring its mechanism of action, at least as far as it has been revealed. A compilation of data from side effects and possible interactions was performed and the next step involved the gathering of information about its possible effectiveness and significance in various diseases, such as dermatologic, gastrointestinal, oncological non-solid and solid tumors, as well as other varied pathologies. Within it, lays the clinical utility of thalidomide in the only two diseases for which treatment it has been approved for, Erythema Nodosum Leprosum, and Multiple Myeloma, the latter in combination with dexamethasone. Its recent found uses and more growing have led to the development of the STEPS program by the Celgene company, which promotes the control of the prescription, dispense, and rational use of thalidomide.

Key-Words: Thalidomide, periferal neuropathy, teratogenicity, pharmacokinetics, pharmacodynamics, mechanism of action, Erythema Nodosum Leprosum, Multiple Myeloma, STEPS.

Dedicatórias

Dedico este trabalho ao meu pai, à minha mãe, à minha irmã, ao meu avô, e a toda a minha família que nunca desistiu de mim nem deixou de me apoiar, mesmo quando eu não estava no caminho certo.

Dedico este trabalho também à minha avó falecida que não teve a oportunidade de me ver formado.

Uma dedicatória especial é também merecida da parte da Isabel, uma grande amiga.

Por último, dedico este trabalho a mim próprio, como prova de que às vezes o tempo cura tudo, para me lembrar que por mais difícil que seja a situação, é sempre possível vencer, sendo a conclusão deste trabalho e do curso a prova disso mesmo.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à minha família por todo o carinho e ajuda que sempre me disponibilizaram, e por sempre acreditarem em mim.

Agradeço também à Isabel, uma amiga de verdade, por ter sempre me apoiado, mesmo quando não merecia.

Agradeço à minha orientadora, a Professora Doutora Márcia Carvalho, por se ter disponibilizado e me ter ajudado no que foi necessário, no curto espaço de tempo que lhe proporcionei, ao que agradeço ainda o seu profissionalismo, competência e perfeccionismo, qualidades que espero possuir na minha vida futura.

Agradeço aos meus amigos, pelas experiências vividas, momentos partilhados, e pelo apoio concedido.

Agradeço ainda a quaisquer outras pessoas que me tenham ajudado e que não tenha referenciado.

Índice

Índice	ix
Índice de figuras	xii
Índice de tabelas	xiii
Abreviaturas.....	xiv
CAPÍTULO I. INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO II. A TALIDOMIDA: Perspetiva histórica	3
1. Génese e introdução no mercado	3
2. O lado negro da talidomida.....	10
i. Neuropatia periférica.....	10
ii. Teratogenia.....	11
3. Eritema Nodoso da Lepra (ENL).....	15
CAPÍTULO III. A TALIDOMIDA: REVISÃO FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA	17
1.Caraterísticas físico-químicas	17
2. Doses e vias de administração	20
3. Farmacocinética	22
i. Absorção (racemato e enantiómeros).....	22
ii. Distribuição (racemato e enantiómeros)	23
iii. Metabolismo (racemato e enantiómeros).....	24
iv. Eliminação (racemato e enantiómeros).....	26
v. Fatores que influenciam a disposição.....	27
i. Patologias	27
ii. Estilo de vida.....	27

iii. Alimentação	28
iv. Polimorfismos	28
4. Farmacodinâmica.....	29
i. Mecanismo de ação farmacológico.....	29
i. Interferência com o CRBN.....	31
ii. Interferência com o NF-κB	32
iii. Interferência com a Cicloxigenase 2 (COX-2).....	34
iv. Interferência com o microambiente da medula óssea	34
v. Propriedades imunomoduladoras	35
i. Modulação de citocinas	35
ii. Ativação dos linfócitos T.....	35
vi. Propriedades antiinflamatórias	36
vii. Propriedades antiangiogénicas	37
viii. Propriedades pró-apoptóticas	37
5. Efeitos adversos	38
6. Interações medicamentosas.....	41
CAPÍTULO IV. APLICAÇÕES CLÍNICAS DA TALIDOMIDA	43
1. Aplicações dermatológicas	43
i. Eritema Nodoso da Lepra.....	43
ii. Doença de <i>Graft-versus-Host</i>	44
iii. Lúpus Eritematoso Discóide	45
iv. Sarcoidose	47
v. Outras aplicações em dermatologia.....	48
2. Doenças gastrointestinais.....	49
i. Úlceras aftosas em pacientes VIH-positivos.....	49

ii. Úlceras aftosas em indivíduos VIH-negativos.....	49
iii. Doença de Behçet	49
iv. Doença de Chron.....	50
v. Outras aplicações em gastrenterologia.....	50
3. Doenças neoplásicas	51
i. Tumores hematológicos	51
i. Mieloma Múltiplo (MM).....	51
ii. Outros tumores hematológicos.....	53
ii. Tumores sólidos.....	54
4. Outras doenças.....	54
CAPÍTULO V. S.T.E.P.S. (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety)	55
CAPÍTULO VI. CONCLUSÃO	59
CAPÍTULO VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

Índice de figuras

Figura 1: As instalações da Grünenthal na altura.....	4
Figura 2: Estrutura da talidomida.....	5
Figura 3: Primeira especialidade farmacêutica da talidomida como único princípio ativo.....	8
Figura 4: Condecoração da Dr. Frances Kelsey, em 1962.....	10
Figura 5: Estrutura molecular da talidomida e distinção entre os dois anéis.....	19
Figura 6: Estrutura molecular da talidomida, distinção entre os dois anéis, e ênfase na ligação C-N.....	19
Figura 7: Demonstração da interconversão da talidomida a pH fisiológico.....	21
Figura 8: Principais metabolitos resultantes da ação enzimática sobre a talidomida...	26
Figura 9: Os efeitos da talidomida no complexo <i>E3 ubiquitin ligase</i>	33
Figura 10: Via proposta para explicar as propriedades imunomodulatórias e antiangiogénicas da talidomida.....	34
Figura 11: Demonstração do efeito da talidomida no ENL.....	45
Figuras 12 e 13: Demonstração do efeito da talidomida no LS.....	47
Figura 14: O Manual do STEPS e embalagem de Thalidomid®.....	58

Índice de tabelas

Tabela 1: Enumeração das propriedades físico-químicas da talidomida.....	18
---	----

Abreviaturas

ACTH: Hormona Adrenocorticotrópica, do inglês *Adrenocorticotrophic Hormone*

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AIPC: Cancro da próstata independente de androgénios, do inglês *Androgen-Independent Prostate Cancer*

AML: Leucemia mielóide aguda, do inglês *Acute Myeloid Leukemia*

APC: Célula apresentadora de antígeno, do inglês *Antigen Presenting Cell*

ARNT: *Aryl hidrocarbon Receptor Nuclear Translocator*

AUC: Área debaixo da curva, do inglês *Area Under the Curve*

bFGF: Fator de crescimento fibroblástico β , do inglês *β Fibroblast Growth Factor*

BLT-D: Regime quimioterápico de claritromicina, talidomida em baixa dose e dexametasona, do inglês *Clarithromycin (Biaxin®), Low-dose Thalidomide and Dexamethasone*

BS: Síndrome de Behçet, do inglês *Behçet's Syndrome*

CD: Doença de Chron, do inglês *Chron's Disease*

CDAI: *Chron's Disease Activity Index*

CDT: Regime quimioterápico de ciclofosfamida, dexametasona e talidomida, do inglês *Cyclophosphamide, Dexamethasone and Thalidomide*

CIC-2: Canal de cloro voltagem dependente-2, do inglês *Voltage-gated chloride channel-2*

CGVHD: *Chronic Graft-Versus-Host Disease*

CL/F: Clearance aparente

CL_R: Clearance renal

C_{max}: Concentração sérica máxima atingida

CML: Leucemia mieloide crónica, do inglês *Chronic Myeloid Leukemia*

COX-2: cicloxigenase 2

C^{ss}: Concentração *steady-state*

CRBN: *Cereblon*

DDB1: *Damage-specific DNA Binding protein 1*

DE: Doença estável

DIU: Dispositivo intrauterino

DP: Doença progressiva

DT-PACE: Regime quimioterápico inovador de dexametasona e talidomida + cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida e etoposido, do inglês *Dexamethasone and Thalidomide plus Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamide and Etoposide*.

ECA: Enzima conversora da angiotensina

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EEM: Eritema exsudativo multiforme, do inglês *Erythema Exsudativum Multiforme*

EM: Eritema multiforme, do inglês *Erythema Multiforme*

ENL: Eritema Nodoso da Lepra, do inglês *Erythema Nodosum Leprosum*

ES: Efeitos secundários

ESR: Taxa de sedimentação eritrocitária, do inglês *Erythrocyte Sedimentation Rate*

EUA: Estados Unidos da América

FDA: *Food and Drug Administration*

Fe: Ferro

Fgf2: Fator de crescimento fibroblástico 2, do inglês *Fibroblast growth factor 2*

Fgf8: Fator de crescimento fibroblástico 8, do inglês *Fibroblast growth factor 8*

Fgf10: Fator de crescimento fibroblástico 10, do inglês *Fibroblast growth factor 10*

GB: Glóbulos brancos

GBM: Glioblastoma multiforme, do inglês *Glioblastoma Multiforme*

G-CSF: Fator estimulante da colónia de granulócitos, do inglês *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*

GVHD: *Graft-Versus-Host Disease*

HAART: Terapia retroviral altamente ativa, do inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy*

HHT: Telangiectasia hemorrágica hereditária, do inglês *Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia*

HIF-1 α : Fator hipóxia indutível 1 α , do inglês *Hypoxia Inducible Factor 1 α*

HS: *Herpes Simplex*

IBD: Doenças inflamatórias intestinais, do inglês *Inflammatory Bowel Disease*

ICAM-1: *InterCellular Adhesion Molecule-1*

IFN: Interferão, do inglês *Interferon*

IFN- γ : Interferão gamma (γ), do inglês *Interferon Gamma (γ)*

Igf1: Fator 1 de crescimento tipo insulín, do inglês *Insulin-like growth factor 1*

IH: Insuficiência hepática

I κ -B: subunidade inibitória do NF- κ B

I κ -B α : Proteína inibitória do NF- κ B

IKK: I κ -B kinase

IL- β 1: Interleucina B1

IL-1: Interleucina 1

IL-2: Interleucina 2

IL-4: Interleucina 4

IL-5: Interleucina 5

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-10: Interleucina 10

IL-12: Interleucina 12

IR: Insuficiência renal

k_{el} : Constante de eliminação

KS: Sarcoma de Kaposi, do inglês *Kaposi's sarcoma*

LD₅₀: Dose letal para 50% dos pacientes

LECS: Lúpus Eritematoso Cutânea Subagudo

LED: Lúpus Eritematoso Discóide

LEDC: Lúpus Eritematoso Discóide Crónico

LES: Lúpus Eritematoso Sistémico

Linfócitos NK: Linfócitos *Natural Killer*

LFA-1: *Leukocyte Function-associated Antigen-1*

LMWH: Heparina de baixo peso molecular, do inglês *Low-Molecular Weight Heparin*

LP: Lúpus Profunda

mAIPC: Cancro da próstata metastático independente de androgénios, do inglês *metastatic Androgen-Independent Prostate Cancer*

MDS: Síndromes mielodisplásicas, do inglês *MyeloDysplasic Syndromes*

MF: Mielofibrose, do inglês *Myelofibrosis*

MM: Mieloma Múltiplo, do inglês *Multiple Myeloma*

MO: Medula óssea

mARN: ARN mensageiro

MTR: Tempo médio de residência, do inglês *Mean Time Residence*

NF-κB: Fator nuclear de transcrição kappa B, do inglês *Nuclear Transcription Factor kappa B*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PBMC: Células mononucleadas do sangue periférico estimuladas por mitogénio, do inglês *mitogen-stimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells*

PCD: Regime quimioterápico de pentoxifilina, ciprofloxacina e dexametasona, do inglês *Pentoxifylline, Ciprofloxacin and Dexamethasone*

PG: Pioderma gangrenoso do inglês *Pyoderma Gangrenosum*

PN: Prurigo nodular, do inglês *Prurigo Nodularis*

PSA: Antígeno prostático específico, do inglês *Prostatic Specific Antigen*

QNMTEU: Quantidade talidomida não modificada excretada na urina, do inglês *Quantity of Non Modified Thalidomide Excreted in Urine*

R&D: Pesquisa e desenvolvimento, do inglês *Research and Development*

RCC: Carcinoma das células renais, do inglês *Renal Cell Carcinoma*

ROS: Espécies reativas de oxigénio, do inglês *Reactive Oxygen Species*

Slo1: Canal de potássio ativado por cálcio, do inglês *calcium-activated potassium channel*

SM: Sobrevivência média

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Polimorfismos em um único nucleótido, do inglês *Single Nucleotid Polymorphism*

$t_{1/2}$: tempo de semivida

TB: Tuberculose

TGF- β : Fator de transformação do crescimento β , do inglês *Transforming Growth Factor β*

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa (α), do inglês *Tumour Necrosis Factor alfa (α)*

T_{max}: Tempo decorrido até ser atingida a concentração máxima

TRAIL: *TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*

UA: Úlceras aftosas

VCAM-1: *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular, do inglês *Vascular Endothelial growth factor*

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

WM: Macroglobulinemia de Waldenstrom, do inglês *Waldenstrom's Macroglobulinemia*

Zn: Zinco

CAPÍTULO I. INTRODUÇÃO

Desde os primórdios dos tempos, seja por negligência, ignorância, descoberta acidental, atos propositados ou causas naturais, os envenenamentos estão presentes, deixando as suas marcas a nível médico, económico, social, político e ambiental. O crescimento e evolução humanos acompanhados das respetivas inovações a todos os níveis, nomeadamente médico, farmacêutico, industrial e tecnológico, promoveram o aparecimento de novos produtos químicos, agentes terapêuticos, toxinas, entre outros, especialmente durante o último século. Com o aumento exponencial destes produtos, seria inevitável a exposição a vários níveis a alguns destes compostos, muitas vezes com efeitos secundários, por vezes nefastos e até mesmo letais. Estes eventos reforçam a ideia de iminência e perigo que advêm da evolução industrial e tecnológica mediante a exposição a, e globalização dos tóxicos presentes nos dias de hoje e vindouros (Wax, 2006).

Os envenenamentos devido a fármacos, produtos farmacológicos e derivados são também alvo de grande escrutínio por parte dos *media* e da comunidade científica, e resultaram na evolução do sistema de consciencialização, controle e regulação da introdução no mercado de compostos com suposta atividade farmacológica e alegada inocuidade. A maioria dos incidentes envolvendo compostos terapêuticos ocorreram devido a uma série de fatores tais como a falta de, ou escassa realização de ensaios clínicos e pré-clínicos para avaliar a segurança dos compostos em questão; a escassez de conhecimento sobre a toxicidade dos excipientes utilizados na produção dos medicamentos em questão; a contaminação, propositada ou não, do medicamento; as interações entre fármacos ou mesmo a toxicidade inerente ao fármaco (Wax, 2006). Na tabela disposta em anexo, como anexo A, encontram-se sumariados alguns dos incidentes toxicológicos com origem em fármacos, entre os quais o que envolveu a talidomida, cerne deste trabalho.

A história da Toxicologia como ciência está marcada por diversos percalços e incidentes que serviram para alicerçar esta disciplina, reforçando-a e dotando-a da experiência necessária para se afirmar e alastrar como ferramenta útil na verificação, controlo e regulamentação dos mais variados compostos e os seus efeitos nos seres vivos,

nomeadamente, no ser humano (Wax, 2006). Um desses exemplos, como referido no anexo A, teve lugar maioritariamente na Europa, na década de 60 do século XX, sendo um dos maiores desastres toxicológicos de todos os tempos: a introdução da molécula talidomida no mercado como sedativo, antiemético e hipnótico, e os seus trágicos efeitos adversos, resultando no caudal mediático que se propaga até aos dias de hoje, onde a mera menção da palavra ‘talidomida’ é indicativo de apreensão e infâmia em muitos locais do planeta. Tendo em conta o papel que este fármaco teve na evolução da toxicologia e das leis necessárias ao desenvolvimento de novos fármacos e afins, as recentes e promissoras propriedades atribuídas à talidomida, a sua eficácia clínica comprovada no tratamento do Eritema Nodoso da Lepra (ENL) e do Mieloma Múltiplo (MM), e o seu enquadramento na disciplina de Toxicologia e Análises Toxicológicas, a “Talidomida: A Fénix renascida das cinzas” foi o tema escolhido para o trabalho de fim de curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade das Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, no Porto.

CAPÍTULO II. A TALIDOMIDA: Perspetiva histórica

1. Génese e introdução no mercado

Em Junho de 1956, o famoso escritor Aldous Huxley previu, num artigo publicado, que uma panóplia de antidepressivos, sedativos e hipnóticos estariam ao dispor da população num futuro próximo, de modo a saciar a vontade pública por um tranquilizante que não o pré-histórico álcool, ou os perigosos barbitúricos. No cerne desta previsão acertada esteve uma empresa alemã, famosa pelas mais negras e controversas decisões, Chemie Grünenthal. Esta empresa, economicamente estável mas não próspera, era subsidiária de uma empresa maior, de cosméticos, e a estratégia inerente ao seu funcionamento era unicamente monetária, com a tentativa de penetração no crescente e promissor mercado de antibióticos, necessários para as deploráveis condições vividas na Alemanha pós-guerra. A Chemie Grünenthal teve a sua origem num negócio de família, formado em 1946, que produzia inicialmente semissólidos, como pomadas, medicamentos para a tosse, desinfetantes, e produtos fitoterápicos, numa cidade no oeste da Alemanha, chamada Stolberg. Cedo esta companhia arrecadou a atenção por introduzir novos fármacos no mercado precipitadamente, sem os testes adequados, exemplos dos quais um antibiótico desenvolvido chamado Supracilin, entre 1953 e 1954, que por ser uma variante da estreptomicina, possuía também os seus efeitos secundários, e.g. danos nervosos entre o ouvido interno e o cérebro, resultando em surdez. A Grünenthal garantiu que esses efeitos tinham sido eliminados no desenvolvimento do Supracilin, o que se provou como sendo falso posteriormente. Um outro exemplo, o Pulmo 550, segundo a companhia mais potente que a penicilina, foi utilizado em humanos sem realizar primeiro testes rigorosos em animais, resultando em vários efeitos secundários graves, que foram ignorados e omitidos pela companhia. No cerne deste comportamento e estratégia estava o seu diretor de pesquisa e desenvolvimento, o Dr. Heinrich Mückter, um homem rígido, intransigente, estratega de natureza, mais desligado do lado humano da medicina, que entrou para a empresa em 1946. Uma vez na Chemie, catapultou a empresa para a ribalta, ao conseguir produzir penicilina, em 1950, sendo a primeira empresa do Oeste alemão autorizada a fazê-lo pelos Aliados. Seguiram-se os já referidos casos da Supracilin e Pulmo 550 (Stephens e Brynner, 2001).



Figura 1: As instalações da Grünenthal na altura. Esta empresa subsiste até aos dias de hoje, responsável pela comercialização de especialidades farmacêuticas como o Halibut®, Picalm®, Tilalgin®, Tramal®, Transtec®, Zaldiar®, entre outras (Grünenthal Group; Teixeira e Ferreira, 2005).

Mückter liderava a equipa da Grünenthal, equipa esta que contava com mais dois elementos: Wilhelm Kunz, ex-sargento em tempo de guerra, pouca experiência científica, nomeado chefe de pesquisa química para a equipa de pesquisa e desenvolvimento; e o Dr. Herbert Keller, farmacologista, igualmente muito pouco experiente, cuja função consistia em testar os fármacos e produtos desenvolvidos por Kunz e pela sua equipa. Instruído por Mückter, Kunz procurou produzir antibióticos utilizando péptidos como substrato, com o menor custo possível, e numa das tentativas levadas a cabo, resolveu submeter ao calor um composto químico existente comercialmente, ftalolisoglutamina: o resultado foi a produção de α -ftaloimidoglutarimida, posteriormente designada pela equipa de talidomida (figura 2):

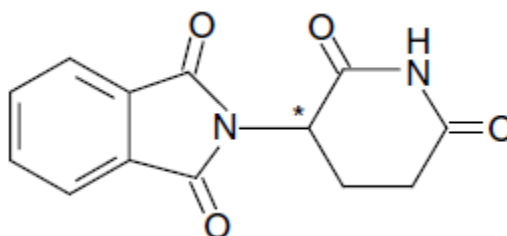


Figura 2: Estrutura da talidomida, em que o asterisco designa o centro quiral da molécula (Teo *et al.*, 2004).

Curiosamente, não foi a primeira vez que a talidomida viu a luz do dia, pois já anteriormente tinha sido produzida por uma empresa suíça que abandonou o projeto devido a inexistência de resultados nos testes em animais. A Grünenthal, nomeadamente Mückter, decidiu registar a patente da molécula por um período de 20 anos e testá-la em animais e humanos, procurando algum efeito que justificasse a sua comercialização. Nesta procura, nomeadamente em animais, cedo se tornou evidente que a molécula não possuía efeitos anti-histamínicos, antibióticos, anticancerígenos, e muito menos sedativos. Estes testes mostraram apenas um resultado significativo e bastante peculiar: os investigadores não conseguiam encontrar a dose letal 50 (LD₅₀), mesmo usando doses extremamente elevadas, pois os animais utilizados, ratazanas, não pereciam, bem como ratinhos, porquinhos-da-Índia, coelhos, cães e gatos, que foram posteriormente submetidos aos mesmos testes (Stephens e Brynner, 2001). Mais tarde, num estudo realizado por Schumacher *et al.* (1968), em relação aos efeitos teratogénicos da molécula, descobriu-se que a talidomida é 2 a 4 vezes mais potente na indução de teratogenia em coelhos do que em ratazanas, resistência esta muito debatida ao longo dos anos, e que até aos dias de hoje ainda não tem uma resposta definitiva.

Com base nos resultados então obtidos, a talidomida foi declarada como um fármaco não tóxico. Keller, o farmacologista inexperiente nestes domínios, intrigado com a estrutura da molécula, fez uma ligação com a estrutura dos barbitúricos, para ele semelhantes¹, e a juntar ao potencial não-tóxico da talidomida, a ideia de lançar no mercado um sedativo ‘inócuo’, perfeito para as necessidades em demanda da época, afigurou-se-lhe como monetária e mediaticamente única. Keller foi então autorizado por Mückter a iniciar os ensaios clínicos em humanos, na procura de um efeito sedativo, mesmo este efeito não tendo sido demonstrado nos testes em animais (Stephens e Brynner, 2001).

Embora seja difícil reconstruir os passos dos acontecimentos que tomaram lugar naquela altura, as poucas provas que restaram parecem indicar que o cuidado, rigor, monitorização e respeito pela vida humana não tiveram lugar no discernimento dos

¹ Um estudo posterior demonstrou que a estrutura da talidomida não se assemelha à estrutura de qualquer classe de sedativos, barbitúricos ou outros, demonstrando a inexperiência do farmacologista.

responsáveis pela introdução da talidomida no mercado. A molécula foi introduzida para experimentação de forma irresponsável, tendo sido distribuídas amostras pelos médicos, e até pelos empregados da Chemie, sem qualquer monitorização, seguimento, ou mesmo registo dos indivíduos que possuíam amostras, previamente aos ensaios clínicos. Estes, por sua vez, foram iniciados em 1955 pela Grünenthal no Oeste da Alemanha e na Suíça, testando o seu efeito como anticonvulsivante. Tal não foi demonstrado, mas foi verificado que os pacientes adormeciam profundamente e por longos períodos de tempo: o tão desejado efeito sedativo não se verificou, mas sim o efeito hipnótico, o que se traduziu em notícias melhores do que a Grünenthal poderia esperar. Com o decorrer dos ensaios, ocorreu a confirmação do efeito calmante e hipnótico, embora sem perda de atividade motora, e apareceram os primeiros efeitos secundários em apenas alguns pacientes: arrepios, zumbidos, síndrome da ressaca, náuseas, obstipação, reações alérgicas cutâneas, e em menor número, tonturas e insónias. Estes sintomas, como foram apenas relatados num número pequeno de indivíduos, foram descartados perante o surpreendente e forte efeito hipnótico (Stephens e Brynner, 2001).

A Chemie Grünenthal deparou-se então com um problema, uma simples questão, que seria bastante importante no futuro: Como é que a Talidomida possuía propriedades hipnóticas em seres humanos, mas não em animais? E outra questão mais importante, de nível ético, demonstrando a falta de bom senso da empresa: Como justificariam agora que a molécula tinha sido introduzida em ensaios clínicos em humanos, para um efeito que nem se verificou primeiro nos testes em animais? A maneira correta seria testar e observar o efeito em animais, e posteriormente com cuidado, rigor e método, testar a molécula em ensaios clínicos em humanos. Foi então decidido pela empresa um ardil, um método chamado *jiggle cage* que consistia em suspender oito ratinhos sobre um banho de ácido sulfúrico, com um fio de platina colocado no fundo da caixa, na posição vertical. O movimento dos ratinhos impelia o fio a mergulhar no ácido, libertando hidrogénio, estabelecendo-se uma relação direta entre o movimento dos ratinhos e a quantidade de hidrogénio libertado. O grupo de pesquisa ‘declarou’ um estado hipnótico, quando por efeito da talidomida nos ratinhos, a quantidade de hidrogénio libertada reduziu para metade. Era um resultado anedótico e forjado, sem qualquer fundamentação científica, pois os ratinhos continuavam bem acordados. Mas a empresa

utilizou estes dados para ‘demonstrar’ que a talidomida era um hipnótico novo, mais potente que os seus pares, com os devidos testes em animais e em humanos realizados. Estabeleceram-se os requisitos necessários para introduzir a molécula no mercado (Stephens e Brynner, 2001).

Em Novembro de 1956, em Hamburgo, a talidomida foi introduzida, limitadamente, no mercado alemão com o nome comercial Grippex®, que continha também quinina, vitamina C, fenacetina, e aspirina, como tratamento de infeções respiratórias. Mais tarde, no dia 1 de Outubro de 1957, foi introduzida como sedativo com o nome comercial Contergan®, classificado como medicamento de venda livre, mediante uma campanha colossal de promoção do medicamento, cujo principal ponto residia na inocuidade da molécula. O cariz de fármaco seguro, mais propriamente um sedativo seguro, era um elixir para milhões de pessoas, exponenciando as vendas da empresa durante os próximos três anos, sendo a talidomida em 1961 o hipnótico mais vendido na Alemanha, atingindo 12,4 milhões de marcos alemães, o que quintuplicava o volume de vendas em relação ao seu principal concorrente, o Doriden®. O papel da talidomida nas finanças da empresa era vital, com metade do volume de vendas desta respeitante à talidomida (Stephens e Brynner, 2001).



Figura 3: Primeira especialidade farmacêutica da talidomida como único princípio ativo, o Contergan® (Teixeira e Ferreira, 2005).

Com vista a expandir o mercado além-fronteiras, mesmo antes do aparecimento da talidomida, a Grünenthal explorou as suas opções, e assinou vários contratos, entre os quais um com a Astra Company na Suécia em Março de 1957, para distribuição na zona

escandinava (Dinamarca, Finlândia, Noruega e Suécia), e outro em Julho do mesmo ano com a empresa Distillers Co. (Biochemicals), para a distribuição pelo império britânico da *Commonwealth*, império que incluía além do Reino Unido, o Canadá, Austrália e Nova Zelândia. A Distillers esteve também envolvida na infâmia resultante deste acontecimento, não sendo exatamente inocente. Em Junho de 1956, o Dr. Walter Kennedy, por parte da Distillers reuniu-se em Stolberg com os responsáveis da Grünenthal, com vista a adquirir os direitos de venda de fármacos produzidos pela Grünenthal no Reino Unido, ultrapassando assim todos os entraves financeiros que a pesquisa, desenvolvimento e testes necessários de novas moléculas representavam. Nessa mesma reunião, a talidomida afigurou-se como um potencial candidato, dado os incríveis efeitos hipnóticos e atoxicidade reclamadas pela Grünenthal. À Distillers não se afigurou necessário realizar mais testes para comprovar o afirmado pela homónima alemã, poupando assim imensos custos, mostrando o carácter incauto que reinava, agravado com o fato de que a empresa não possuía sequer na altura um farmacologista nos seus quadros. O contrato foi assinado, e a talidomida comercializada no império *Commonwealth* com o nome Distaval®, homónima do Contergan® alemão (Stephens e Brynner, 2001).

Na Alemanha, a talidomida começou a ser utilizada pelos pais para adormecer as crianças nos cinemas, para acalmar crianças nos hospitais durante exames clínicos, e a propaganda sublinhando a inocuidade do fármaco estava omnipresente. A Grünenthal escreveu uma carta dirigida aos médicos alemães afirmando que a talidomida era perfeita para grávidas e lactantes, afirmação esta prontamente copiada pela Distillers no rótulo do Distaval®, sem qualquer verificação científica, demonstrando ingenuidade e irresponsabilidade ao aceitar cegamente as premissas afirmadas pela sua homónima alemã. Em breve, a talidomida foi distribuída por 46 países espalhados pela Europa, Ásia, Oceânia e África. Foi vendida em pelo menos 37 especialidades farmacêuticas diferentes, apenas e só a talidomida, e também em associações com aspirina, quinina, e até barbitúricos. Em muitos dos 46 países, a talidomida era vendida apenas com receita médica, mas em outros, como era o caso da Alemanha, como medicamento de venda livre. Foi promovida como ideal para constipações, tosse, gripes, asma, enxaquecas, ansiedade e insónia. O único grande mercado no qual a Grünenthal não conseguiu entrar foi o dos Estados Unidos da América (EUA). Tentou por várias vezes, uma das quais

abordando uma empresa americana chamada Smith, Kline and French, uma verdadeira companhia científica, com bastante experiência em pesquisa e desenvolvimento (R&D). A companhia testou-a em animais e cedo abandonou o projeto. Outras abordagens se seguiram sem sucesso. Apenas em Outubro de 1958 a Grünenthal assinou um contrato com a empresa William S. Merrel Company of Cincinnati, também conhecida como Richardson-Merrel, para a comercialização da talidomida nos EUA, embora esta nunca tenha sido comercializada neste país, devido aos esforços de uma médica e farmacologista, a Dra. Frances Kelsey. Kelsey laborava na *Food and Drug Administration* (FDA), quando foi recebido o pedido de introdução no mercado da talidomida pela Richardson-Merrel, e foi-lhe destacada a revisão desse pedido. Após exploração do processo, e tendo como base dados preocupantes no que dizia respeito à toxicidade, nomeadamente à vertente neurológica, i.e. neuropatia periférica, rejeitou o pedido. Muita pressão foi exercida na opção contrária pela empresa americana, mas Frances Kelsey manteve-se irredutível, evitando uma possível tragédia num país com centenas de milhões de habitantes, onde tomaria uma proporção colossal e desumana. Pelos seus esforços, Frances Kelsey foi condecorada, em 1962, com a *President's Award for Distinguished Federal Civilian Service* pelo presidente John F. Kennedy, como ilustra a figura 4 (Rehman *et al.*, 2011; Stephens e Brynner, 2001).



Figura 4: Condecoração da Dr. Frances Kelsey, em 1962, pelos seus esforços ao evitar a entrada da talidomida nos EUA (Rehman *et al.*, 2011).

2. O lado negro da talidomida

i. Neuropatia periférica

Um ano após o início da comercialização da talidomida, começaram a surgir os primeiros relatórios dos seus efeitos, inesperados para um fármaco considerado seguro, incluindo tonturas e perdas de equilíbrio. Estes efeitos foram ignorados pela companhia, mas com o passar do tempo, e o aumento das vendas, outros surgiram: descida da pressão arterial, tremores, obstipação, mãos e pés frios com evolução lenta para dormência, ressaca e reações alérgicas, ou seja, os mesmos sintomas experienciados nos ensaios clínicos e ignorados na altura (os efeitos adversos provocados pela talidomida serão explorados a jusante num capítulo destinado a esse efeito). Em Outubro de 1959 surgiu o primeiro caso de neuropatia periférica, seguido de três outros, todos reportados pelo mesmo médico, que verificou os efeitos nos seus pacientes, e ao fazer a relação com a molécula, desconfiou que fosse o denominador comum. Questionando a Grünenthal via carta se a empresa tinha recebido outros casos semelhantes, o Dr. Ralf Voss, neurologista, obteve uma resposta negativa. Embora suspeitasse da correlação, não sabia ainda que a empresa tinha mentido deliberadamente, pois relatórios semelhantes tinham sido recebidos, mas a estratégia *moneydriven* e a falta de consciência dominavam a empresa. Tivesse a honestidade sido o fator chave neste ponto, e teria sido descoberto um dos mais perigosos efeitos secundários da talidomida (Stephens e Brynner, 2001).

Voss continuou com as suas suspeitas e relatou, em Abril de 1960, as suas conclusões sobre três dos seus pacientes com neuropatia periférica, numa conferência em Dusseldorf. Estavam abertas as portas para um precedente, seguido de vários relatórios com as mesmas descrições que chegaram à empresa alemã, e a comunidade científica começou a relacionar a toma de talidomida a longo prazo com a neuropatia periférica. A resposta da empresa foi patética no mínimo, desde a contínua negação, à contratação de detetives privados para observar os supracitados pacientes, até à desacreditação de Voss. A premissa de fármaco seguro começava a desmoronar-se, e a pressão para a venda passar a ser apenas sob receita médica tomava os primeiros passos. Em Dezembro de 1960, foi publicado o primeiro relatório de neuropatia periférica no

British Medical Journal, baseado numa carta do Dr. A. Leslie Florence. O artigo denominava-se “*Is Thalidomide to Blame?*”, e por esta altura a Grünenthal tinha recebido perto de 100 relatórios de neuropatia periférica severa associada à talidomida, bem como 1500 relatórios de outros efeitos adversos. Voss tentou alertar a comunidade científica mais uma vez, em Fevereiro de 1961, na academia médica de Dusseldorf, explicando que nenhum dos pacientes que sofriam desta doença tinham conseguido recuperar. O dano parecia ser permanente e extenso em alguns casos, bem como o número de reclamações que chegavam à Grünenthal, um total de 400 neste ponto. Muitos hospitais começaram a descontinuar a talidomida, mas mais casos apareceram e mais relatórios foram publicados. Com a decrescente aura em redor do Contergan®, os responsáveis pela empresa equacionaram soluções, que passaram pela neutralização dos efeitos da publicação, campanhas de desinformação, aplicar um aviso pouco informativo no rótulo, negação da correlação, e caso não resultasse, mitigar os efeitos, atribuindo as culpas a reações alérgicas, rumores da concorrência, ou até atribuir a culpa a outro sedativo tomado pelos pacientes. Em nenhum ponto, a empresa iniciou uma pesquisa com base a testar a veracidade do reclamado, e continuava a ser aplicada uma campanha de desinformação maciça, demonstrando mais uma vez a falta de responsabilidade e sensibilidade (Stephens e Brynner, 2001).

Mückter, irredutível, mesmo após perceber que a talidomida poderia de fato ser a responsável perante o aumento de evidências, continuou com a sua estratégia. No fim do Verão de 1961, a talidomida foi finalmente classificada como medicamento sujeito a receita médica, dado o crescente número de provas que atestava para a correlação talidomida-neuropatia periférica, com centenas de casos relatados. Estima-se que 40.000 pessoas sofreram com esta doença devido à talidomida (Stephens e Brynner, 2001).

ii. Teratogenia

Em dezembro de 1959, aquando das primeiras indicações de neuropatia, a talidomida mostrou o seu lado mais negro. Os primeiros casos de malformações fetais começaram a surgir, embora ainda não correlacionados nesta altura. A primeira vítima registada foi uma bebé nascida sem orelhas no Natal de 1956, contudo, os primeiros casos com incidência estatisticamente significativa só surgiram em 1959. Até este ponto, focomelia

ou amelia (estas malformações serão explicadas no capítulo destinado a esse efeito) eram considerados defeitos genéticos raros. Com o aumento da incidência destes casos, seria de esperar que fosse atraída a atenção da comunidade científica e não só. Mas vários fatores mascararam os efeitos da talidomida:

- Em primeiro lugar, a noção tradicional de que a barreira placentária protegia o feto de químicos, toxinas e fármacos: não seria de esperar que dada esta convicção, se associasse a toma de talidomida com a teratogenia;
- O modo como o Contergan®, Distaval® e afins foram falsamente proclamados seguros;
- Não haver registo das pessoas envolvidas na distribuição gratuita da talidomida antes do início dos ensaios clínicos, nem dos médicos a quem foram entregues amostras;
- A distribuição da talidomida em mais de 46 países, sob mais de 37 especialidades farmacêuticas diferentes tornava difícil estabelecer a ligação com a mesma;
- A presença de especialidades farmacêuticas com associações;
- O fato de ser um medicamento não sujeito a receita médica.

O simples fato de ser ‘segura’ fazia com que grávidas a tomassem sem sequer a registar como tomada durante a gravidez. Mas dois médicos trabalhando em conjunto em lados opostos do globo conseguiram fazer a ligação, vendo as suas vidas alteradas, para o melhor e para o pior: o Dr. William McBride na Austrália e o Dr. Widukind Lenz na Alemanha (Stephens e Brynner, 2001).

No início de 1961, Lenz, pediatra alemão em Hamburgo, recebeu uma visita de um advogado, Karl Schulte-Hillen, que perante as evidências de focomelia na sua filha e sobrinha, estranhou o fato e procurou uma associação, o que o levou a consultar Lenz. Este último, perante o raio-X da filha do advogado, reconheceu o padrão ósseo da malformação fetal presente em outro raio-X de um seu paciente (Stephens e Brynner, 2001).

McBride, em meados de 1960, face a uma paciente grávida de dois meses cujos intensos vômitos ameaçavam o aborto, e que não respondia a nenhuma terapia, resolveu testar a talidomida como último recurso. Os resultados foram surpreendentes, e McBride, impressionado, começou a prescrever a talidomida para enjoos matinais na Austrália. Essa mesma paciente deu à luz um filho saudável alguns meses depois, mas três outros bebês nascidos pouco depois não tiveram a mesma sorte. As malformações fetais estavam presentes, tanto a nível ósseo como interno, similares nos três bebês, e resultaram na morte destes pouco tempo após o nascimento. McBride estudou os casos, intrigado com as parecenças, e o que descobriu viria a revolucionar os alicerces da teratogenia iatrogénica: o único ponto em comum entre as três crianças residia na toma de Distaval® pelas três mães durante a gravidez. McBride fez a associação, sendo o primeiro a ligar a teratogenia com o uso da talidomida, e começou a investigar a sua hipótese, testando-a em animais. Com o falhanço dos testes em animais, e após vários bebês cujas mães tinham tomado talidomida durante a gravidez terem nascido saudáveis, a premissa e o ânimo de McBride decaíram, mas apenas até ao nascimento de mais dois bebês vítimas da talidomida em Setembro de 1961, restaurando a fé do médico na sua hipótese (Stephens e Brynner, 2001).

Lenz, do outro lado do mundo, intrigado com a insurgente epidemia, e de conluio com outros investigadores, comprometeu-se a estudar a incidência de malformações fetais em Hamburgo nos dois anos precedentes. Eis os resultados: nos 212.000 nascimentos entre 1930 e 1955, apenas um caso de focomelia foi registado. Nos últimos 6 meses, de 6.420 nascimentos, oito casos de focomelia tinham sido registados. Um relatório sobre 27 nascimentos com focomelia em outra cidade associava a toma de novos fármacos a estes acontecimentos. Lenz resolveu testar esta teoria, realizando entrevistas, inquirindo telefonicamente outros médicos, incitando-os igualmente a questionarem terceiros para averiguar a veracidade da premissa. Como resultado, por volta de Novembro, o pediatra tinha descoberto 14 casos de malformações fetais em que as mães tomaram talidomida durante a gravidez (Stephens e Brynner, 2001).

No dia 16 de Novembro de 1961, após telefonar para a Grünenthal expondo as suas preocupações, sem sucesso, Lenz resolveu escrever uma carta à empresa, na mesma altura em que McBride se reunia com os responsáveis pelo Distaval®, da empresa

Distillers, expondo também ele as suas preocupações. McBride escreveu ainda uma carta ao *The Lancet*, exposta em anexo, como anexo B. Numa conferência de pediatras no dia 18, Lenz referiu não-oficiosamente que a talidomida era responsável pela epidemia de malformações. Isto resultou no alarme da autoridade de saúde alemã que pediu à Grünenthal para retirar a talidomida do mercado, ao que a empresa recusou. Numa audiência subsequente no Ministério do Interior, a Grünenthal foi ordenada a retirá-la do mercado. Com a terrível pressão que assolava a empresa, os relatórios e o resultado da conferência onde Lenz revelou os seus achados, a ameaça era grande, mas Mückter, misteriosamente irredutível, continuou com a sua filosofia, mesmo perante as provas e dados apresentados, não retirando a talidomida do mercado. Corria então o dia 25 do mesmo mês. No dia seguinte, o jornal *Welt am Sonntag* publicou a carta de Lenz enviada à Grünenthal, despoletando a dúvida, o horror e o medo a nível público, o que aliado aos novos relatórios e crescentes evidências, levou Mückter a retirar a talidomida, do mercado alemão apenas, justificando às empresas além-fronteiras que a sua decisão era meramente antisensacionalista com o fim de apaziguar ânimos (Stephens e Brynner, 2001).

Após um artigo publicado por Lenz descrevendo as malformações, a Grünenthal iniciou ataques de desacreditação pessoal e também profissional, ameaças e outros impropérios injustificados contra uma das pessoas que ajudou a descodificar este mistério. A filosofia da companhia continuava nas ruas da amargura, com a componente irresponsável e *moneydriven* sobressaliente. Viviam-se neste momento um clima de terror, com a verdade exposta, deixando cada mãe ou grávida que tenha tomado alguma fármaco durante a gravidez num estado de pânico. Especialmente se esse fármaco tinha sido o Contergan® ou Distaval®. No dia 2 de Dezembro do mesmo ano, a talidomida foi retirada do mercado britânico, e algumas semanas mais tarde, o *The Lancet* publicou a carta de McBride, que se tornou um herói popular, recebendo honras e prémios. Estima-se que 8.000 a 12.000 crianças tenham nascido deformadas, das quais apenas 5.000 sobreviveram à infância (Stephens e Brynner, 2001).

3. Eritema Nodoso da Lepra (ENL)

Na segunda metade do século XX, em 1964 mais concretamente, o Dr. Jacob Sheskin escreveu mais um capítulo na história da talidomida. Este médico judeu que trabalhava no hospital de Jerusalém para a doença de Hansen (lepra), sendo ele especializado nesta patologia, tratava como podia os casos que lhe surgiam, embora não existisse praticamente nada a fazer para os casos de ENL, uma complicação que ocorre em 60% dos pacientes com a forma mais severa de lepra (Stephens e Brynner, 2001). A etiologia do ENL reside na terapia múltipla para a lepra e injeções intradérmicas de interferão gamma (IFN- γ) em pacientes leprosos (Wu *et al.*, 2005), e sabe-se que 15 a 25% destes desenvolverão ENL no primeiro ano de tratamento (Browne, 1963). Caracteriza-se por um estado inflamatório grave, a presença de furúnculos pustulentos por toda a superfície corporal, acompanhados de dores agonizantes, não só nas feridas como também nas articulações, na cabeça, zona abdominal e inflamação da zona ocular que pode resultar em cegueira. Muitas vezes estes doentes, por não conseguirem comer nem dormir, morrem por atrofia muscular, adiposa e subnutrição, ou seja, caquexia. Nesta altura, o único tratamento disponível eram injeções de morfina e anestésicos locais (Stephens e Brynner, 2001).

Um dia nesse ano, foi recebido no hospital um paciente com ENL em estado avançado, moribundo, tendo-lhe já sido administrados todos os sedativos conhecidos, sem sucesso. Sheskin, sem nada a perder, na procura de algo que funcionasse, encontrou um pequeno *stock* de talidomida que resolveu experimentar no paciente. Este dormiu 20 horas, com bastantes melhorias no seu estado, e à segunda toma, as dores desapareceram por completo e as feridas começaram o processo de cicatrização. Sheskin cedo verificou que outros pacientes responderam da mesma maneira à talidomida, mas que se o tratamento fosse interrompido, os sintomas retornavam, desaparecendo novamente, aquando de nova administração. Mediante melhorias tão exacerbadas, o médico judeu resolveu verificar se a talidomida era mesmo eficaz nesta forma da doença, numa escala estatisticamente mais significativa e com dados mais fiáveis. Dirigiu-se à Venezuela, onde realizou um estudo duplo-cego com 173 pacientes, e após ter verificado que em 92% destes os sintomas desapareceram por completo, publicou as suas descobertas. Seguiu-se a realização de um estudo maior pela OMS, envolvendo 4.552 pacientes, e os

resultados foram abismais: 99% dos pacientes mostraram melhorias nas primeiras 48 horas e remissão total na segunda semana de tratamento. Tinha sido descoberta uma cura para esta forma da doença, inexpugnável até então, reavivando a talidomida (Stephens e Brynner, 2001), e mesmo nos dias de hoje, esta é recomendada pela OMS como o tratamento preferencial para os estados moderado e severos do ENL (Teo *et al.*, 2002).

CAPÍTULO III. A TALIDOMIDA: REVISÃO FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

1. Características físico-químicas

A tabela seguinte sumariza as principais características físico-químicas da talidomida:

Tabela 1: Enumeração das principais propriedades físico-químicas da talidomida.

D.C.I.	Talidomida	Referência
Outros nomes (químicos):	α -ftaloimidoglutarimida; 3-ftaloimidoglutarimida; N-(2,6-Dioxo-3-piperidil)ftalimida; 2,6-dioxo-3-ftaloimidopiperidina; [2-(2,6-dioxo-piperidina-3-il)-iso-indol-1,3-diona]; (\pm)- α -(N-ftaloimido)glutarimida	Chaulet <i>et al.</i> , 2011; Erkoç e Erkoç, 2005; Stephens e Brynner, 2001; Teixeira e Ferreira, 2005; Teo <i>et al.</i> , 2004; The Science Lab
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₄	Erkoç e Erkoç, 2005
Peso molecular (g/mol)	258,23 ¹	Erkoç e Erkoç, 2005
Estado físico:	Sólido	Teo <i>et al.</i> , 2004
Cor:	Branco	Teo <i>et al.</i> , 2004
Odor:	Inodoro	Teixeira e Ferreira, 2005
Intervalo de fusão (°C)	269-278 ²	Allen e Trotter, 1970; Goosen <i>et al.</i> , 2002; Teo <i>et al.</i> , 2004; The Science Lab.
Calor de fusão, ΔH_f (Kcal/mol)	8,61 \pm 0,27	Goosen <i>et al.</i> , 2002
Entropia de fusão, ΔS_f (cal/mol/K)	15,71	Goosen <i>et al.</i> , 2002
Densidade cristalina (g/ml)	1,48	Goosen <i>et al.</i> , 2002
Comprimento de onda (nm):	218	Teo <i>et al.</i> , 2004
Solubilidade em água, a 25°C, pH 6,4 (mg/L):	45-60 ³	Goosen <i>et al.</i> , 2002
Solubilidade em	61,4 \pm 2,03	Goosen <i>et al.</i> , 2002

água, a 32°C, pH 6,4

(mg/L):

Solubilidade em hexano, a 25°C	0,1 ± 0	Goosen <i>et al.</i> , 2002
Solúvel em:	Acetato, acetato de butilo e ácido acético glacial	Teixeira e Ferreira, 2005
Bastante solúvel em	Dioxano, DMF e piridina	Teixeira e Ferreira, 2005
Insolúvel em:	Éter, clorofórmio e benzeno	Teixeira e Ferreira, 2005
Coefficiente de partição octanol/água	3,09 ⁴	Goosen <i>et al.</i> , 2002

Legenda: 1- O artigo de Allen e Trotter refere 258,26.

2- O artigo de Allen e Trotter refere um intervalo de fusão entre 269 e 271°C, confirmado pelos dados em The Science Lab. O artigo de Goosen *et al.* (2002), refere uma temperatura de fusão de 275 ± 0,11°C e o artigo de Teo *et al.* (2004), refere um intervalo de fusão entre 275 e 278°C.

3- Jin *et al.* (2013), referem que a solubilidade dos enantiómeros separados em água é cinco vezes maior que a mistura racémica.

4- O artigo de Teo *et al.* (2004), refere 5,0.

A sua fraca solubilidade em água, que ronda os 50 mg/L explica-se em parte devido à sua elevada cristalinidade que se reflete no seu elevado ponto de fusão, justificando as escassas formulações parentéricas desta molécula (Goosen *et al.*, 2002).

A talidomida é uma molécula constituída por dois anéis, um glutarimídico e outro ftalimídico unidos por uma ligação C-N, demonstrado nas figuras 5 e 6:

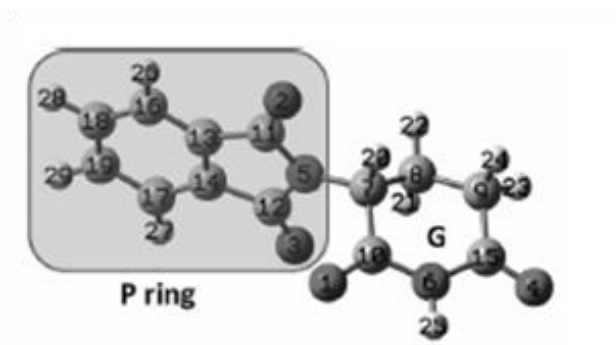


Figura 5: Estrutura molecular da talidomida, e distinção entre os dois anéis (Tian *et al.*, 2012).

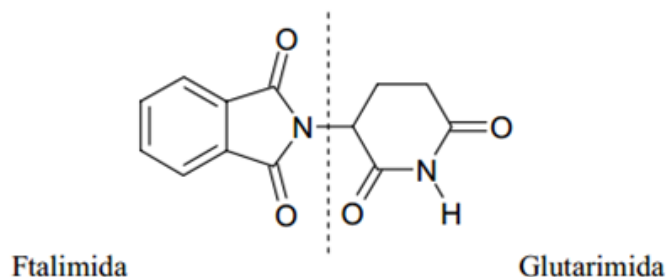


Figura 6: Estrutura molecular da talidomida, distinção entre os dois anéis e ênfase na ligação C-N
(Borges e Fröhlich, 2003).

É possível observar na figura 5 que o anel ftalimídico (do lado esquerdo) possui uma estrutura quase planar, ao contrário do anel glutarimídico (do lado direito). O átomo de carbono representado pelo número 7 nesta figura é o átomo quiral, visível também na figura 2 pelo asterisco, e na figura 7, sob a numeração 3³. Os átomos quirais permitem a existência de 2ⁿ enantiómeros, em que n é o número de átomos quirais. Existem então 2¹, ou seja, 2 formas para a mesma molécula (Tian *et al.*, 2012). Isto permite que a talidomida, que se apresenta sob a forma de pó cristalino, seja na verdade uma mistura racêmica equimolar de duas formas: o enantiómero (R)-talidomida e o enantiómero (S)-talidomida. Desde a descoberta destas propriedades que os enantiómeros têm sido alvo de imensos estudos, e sabe-se hoje que possuem diferentes propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Alguns autores afirmam que o enantiómero (S) é o responsável pela teratogenia associada à talidomida e o enantiómero (R) o responsável pelo efeito sedativo, ou seja, seguro (Teo *et al.*, 2004). Outros afirmam que as duas formas são responsáveis pela teratogenia, não havendo ainda um consenso sobre este tópico. Partindo do princípio que a forma (S) é a responsável pelos malefícios do fármaco, a produção estereosseletiva da forma (R) seria em teoria vantajosa, mas tal não se verifica, devido a um fenómeno peculiar nesta molécula: na presença de bases ou em contato com o sangue humano (pH=7,4), os dois enantiómeros interconvertem-se rapidamente, sendo esta reação catalisada pela albumina sérica humana e por compostos

³Têm sido referidas várias numerações dos átomos da estrutura molecular da talidomida devido à incoerência apresentada pelos artigos pesquisados.

básicos, como aminoácidos básicos, constituintes básicos do tampão fosfato e iões hidróxido (Figura 7). Devido ao papel preponderante da albumina sérica na inversão quiral da talidomida, foi sugerido por Eriksson *et al.* (2001), que esta inversão ocorre maioritariamente na circulação e no fluido intersticial, onde se verifica a maior concentração da proteína em questão, e que ocorre por diferentes mecanismos (Eriksson *et al.*, 1998a). Torna-se então bastante difícil determinar *in vivo* qual a forma teratogénica da talidomida, ou mesmo inútil, uma vez que não há maneira de evitar a ocorrência deste fenómeno devido ao pH do sangue e seus constituintes (Teo *et al.*, 2004; Tian *et al.*, 2012). Estudos realizados determinaram que a interconversão entre as duas formas da talidomida é praticamente inexistente a pH ácido, aumentando a sua ocorrência com o aumento do pH (Tian *et al.*, 2012).

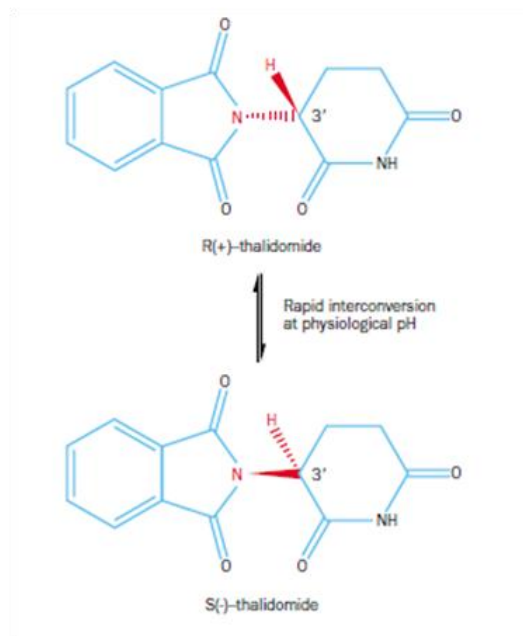


Figura 7: Demonstração da interconversão da talidomida a pH fisiológico (Franks *et al.*, 2004).

2. Doses e vias de administração

A talidomida foi introduzida inicialmente no mercado apenas na forma de comprimidos, sendo a dose recomendada de 100 mg/dia, tomada à noite devido ao efeito hipnótico. Quanto ao tratamento para o ENL, uma das doenças para as quais a talidomida está indicada pela OMS, no estágio inicial, a dose recomendada é de 200 mg/dia, podendo

aumentar até 400 mg/dia. Com o avanço do tratamento, pode-se reduzir a dose, de forma a evitar efeitos secundários, até chegar ao tratamento de manutenção, entre 50 a 200 mg/dia (Teo *et al.*, 2004). Para o tratamento do MM, a dose recomendada é de 200 mg/dia, podendo aumentar até às 800 mg/dia em 50 semanas (Porter e Jorge, 2002). O MM e o ENL são, até ao momento, as duas únicas doenças para as quais o tratamento com talidomida foi autorizado e aprovado (Melchert e List, 2007). Contudo, a talidomida é utilizada atualmente numa base experimental em mais de 150 ensaios clínicos nos EUA, normalmente em associações. As doses terapêuticas para doenças oncológicas variam entre as 200 e 400 mg/dia, com exceções (Teo *et al.*, 2005), tais como no caso do cancro da próstata, tendo sido utilizadas doses de 100, 200 e 1200 mg; no cancro da mama, entre 100 a 1200 mg; e no sarcoma de Kaposi, 100 mg e entre 200 a 1000 mg (Franks *et al.*, 2004). As doses terapêuticas para doenças dermatológicas e inflamatórias são sensivelmente mais baixas, entre 100 a 400 mg/dia, sendo exemplo disso a doença de Chron com uma dose inicial recomendada de 200 mg e uma dose de manutenção entre 100 a 200 mg (Teo *et al.*, 2004). Em geral, apesar das doses variarem entre 50 a 1200 mg/dia, a maior parte da utilidade clínica verifica-se para doses entre 50 a 400 mg/dia, evitando desta forma os variados efeitos secundários da talidomida (Rehman *et al.*, 2011).

Apesar de ter sido introduzida inicialmente na forma de comprimidos, surgiu mais tarde na forma de cápsulas, tendo ambas sido usadas na prática clínica até 1998, altura em que foram introduzidas as cápsulas sob a especialidade farmacêutica Thalomid® pela empresa Celgene, passando a ser a partir desse momento a única aprovada para comercialização nos EUA (Teo *et al.*, 2004). No dia 16 de Abril de 2008 a comercialização desta especialidade farmacêutica foi autorizada pela Comissão Europeia em todos os países da União Europeia, incluindo Portugal, e como o número de pacientes com MM no nosso país é reduzido, o Thalomid® foi classificado como medicamento órfão a 20 de Novembro de 2011 (European Medicines Agency, 2009). Em outros locais do mundo existem, contudo, as formas de cápsula e comprimido (Eriksson *et al.*, 2001).

As formas parentéricas do racemato seriam desejáveis visto que ultrapassam problemas como a variabilidade de absorção por via oral ou complicações de doenças oncológicas,

como é o caso do comprometimento da via oral, com dores e problemas de deglutição, e náuseas. Mas a fraca solubilidade da talidomida em água e rápida degradação em meio aquoso inviabilizam a sua preparação (Eriksson *et al.*, 2001; Melchert e List, 2007). Existem contudo algumas tentativas na sua produção, nomeadamente através da preparação de infusões intravenosas separadas de 200 mg/L de (R) e (S)-talidomida com 5% de glucose de pH entre 4 e 5 (Eriksson *et al.*, 2000b) e, mais recentemente, sob a forma de nanoemulsão contendo talidomida (Araújo *et al.*, 2010).

3. Farmacocinética

i. Absorção (racemato e enantiómeros)

Foram compiladas informações obtidas em vários ensaios clínicos e estudos realizados para determinar parâmetros farmacocinéticos da absorção da talidomida. Algumas diferenças verificadas nestes estudos podem ser responsáveis pelas diferenças farmacocinéticas, como é o caso da utilização de formulações diferentes, com características físico-químicas diferentes, devido a constituintes diferentes. Estes estudos incidiram em populações saudáveis e patológicas, nomeadamente pacientes seropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e oncológicos, diferenciando-se ainda em estudos unidose ou multidose, com a variável de doses diferentes. A compilação de dados foi então disposta numa tabela, como Anexo C.

Em suma, nos vários artigos está explícita uma absorção de primeira ordem, unicompartmental, lenta, com um t_{lag} entre 0,23 e 0,41 h (Rehman *et al.*, 2011; Teo *et al.*, 2004), um t_{max} entre 2 e 5,1 h e uma C_{max} entre 0,5 e 4,42 mg/L, para os ensaios unidose, nas várias doses, e uma C^{ss} entre 1,52 e 11,7 mg/L para os ensaios multidose, também nas várias dosagens. Na determinação dos valores para os enantiómeros, verificou-se um t_{max} de 3,5 h para o enantiómero (R), na administração oral de 100 mg do racemato, e um t_{max} de 4 h para o enantiómero (S), nas mesmas condições, juntamente com uma C_{max} entre 0,5 e 0,6 mg/L para o enantiómero (R) e uma C_{max} entre 0,3 e 0,4 mg/L para o enantiómero (S).

Estipulou-se que, no que diz respeito à biodisponibilidade da talidomida racémica, esta apresenta valores entre os 80 a 100% quando administrada por via oral, e valores de 40% quando administrada por via retal. O mesmo parâmetro, mas aplicado aos enantiómeros, revelou valores na ordem dos 100% para o enantiómero (R) quando administrado por via oral, com valor idêntico quando administrado por via endovenosa. Para o enantiómero (S) o valor obtido foi de 80% por via oral e de 50% por via endovenosa. Verificou-se ainda que a absorção foi mais rápida após a administração oral dos enantiómeros em separado, quando comparada com a administração oral da mistura racémica. A absorção é dependente da dose e da doença. A taxa de eliminação é maior que a taxa de absorção, provavelmente devido à baixa solubilidade da talidomida nos fluidos intestinais (Rehman *et al.*, 2011; Teo *et al.*, 2004).

A via oral é a eleita para a produção de formas farmacêuticas envolvendo a talidomida. As formulações intravenosas são raras e as formulações para administração retal não apresentam uma biodisponibilidade aceitável (Eriksson *et al.*, 2001).

ii. Distribuição (racemato e enantiómeros)

A compilação dos vários parâmetros farmacocinéticos respeitantes à distribuição da talidomida é apresentada em anexo, como anexo D. Os parâmetros relacionando a distribuição da talidomida podem ser resumidos da seguinte forma: o volume de distribuição, em estudos unidose para a mistura racémica da talidomida situa-se entre 66,9 e 166 L, para as doses entre 50 a 800 mg, enquanto para estudos multidose, estes valores situam-se no intervalo de 5,4 e 168L, para doses entre 200 e 1200 mg/dia. Segundo autores como Eriksson *et al.* (2001), e Jin *et al.* (2013), o volume de distribuição da talidomida é de aproximadamente 1 L/kg de peso corporal. Um estudo de Teo *et al.* (1999), refere valores de 16,0 e 89,3L, no mesmo parâmetro, focados numa abordagem compartimental e não compartimental, respetivamente. Contudo, nos dados relativos ao volume de distribuição podem estar presentes resultados por excesso (Teo *et al.*, 2004; Eriksson *et al.*, 2001). Na determinação do volume de distribuição para os 2 enantiómeros da talidomida, calcularam-se valores a rondar os 48 L para o enantiómero (R), por via oral, e 18 L por via endovenosa, enquanto para o enantiómero (S), destacaram-se valores na ordem dos 72 L, por via oral e 24 L por via endovenosa.

O valor da % de ligação às proteínas plasmáticas não foi ainda determinado para o racemato. Para o enantiómero (R) e (S) calcularam-se valores na ordem dos 55/56% e 63/65%, respetivamente. Verificou-se que a ligação incidia essencialmente na albumina sérica, embora tenha sido também detetada a ligação à glicoproteína ácida $\alpha 1$ e, em menor extensão, às hemácias.

iii. Metabolismo (racemato e enantiómeros)

Alguns investigadores levantaram a hipótese de que os efeitos teratogénicos e antiangiogénicos da talidomida possam ser causados por metabolitos estáveis, que se formam nos microsomas hepáticos do Homem e dos coelhos, mas não se formam nas ratazanas. Pensa-se que estas diferenças específicas interespecies no metabolismo da talidomida possam explicar o seu diferente comportamento e efeitos secundários. Contudo, o mecanismo exato pelo qual a talidomida é metabolizada no homem não é conhecido. Sabe-se que pode sofrer metabolização quer por hidrólise espontânea não-enzimática no plasma, quer por hidroxilação catalizada pelo citocromo P450 (Chung *et al.*, 2004).

No Homem a talidomida sofre sobretudo hidrólise não enzimática, tendo sido demonstrado em estudos *in vitro* que a talidomida não é um substrato importante para as isoenzimas do citocromo P450 (Chung *et al.*, 2004). A hidrólise ocorre espontaneamente, em solução aquosa, a pH fisiológico, uniformemente por todo o organismo, e por vários mecanismos (Eriksson *et al.*, 1998a). Estima-se que ao fim da primeira hora a extensão de hidrólise seja de 8%, aumentando para 80% ao fim de 24 h, e que a taxa de hidrólise seja afetada pela temperatura e pH (Jin *et al.*, 2013; Teo *et al.*, 2004). Da hidrólise resulta a quebra das 4 ligações amida, abrindo os anéis ftalimídico e glutarimídicos, resultando na formação de 12 compostos já identificados (Eriksson *et al.*, 2001; Teo *et al.*, 2004). Destes 12, 11 são quirais, que são sucessivamente quebrados a numerosos subprodutos também quirais (Teo *et al.*, 2004). Embora esta seja a principal via de transformação da talidomida, nenhum destes compostos formados por hidrólise é responsável pelas propriedades atribuídas à talidomida (Ando *et al.*, 2002).

As reações de hidroxilação parecem ser as responsáveis pela formação dos metabolitos com os efeitos creditados à talidomida, e os principais metabolitos formados são o 5-hidroxitimidomida (possivelmente o metabolito ativo) e o 5'-hidroxitimidomida, sendo mediadas pela isoenzima CYP2C19. Outros metabolitos, nomeadamente o N-hidroxitimidomida, 4-hidroxitimidomida e 4,5-dihidroxitimidomida, formam-se em menor extensão. A talidomida pode ainda ser hidroxilada a cis,trans 5'-hidroxitimidomida pela isoenzima CYP2C19, e o metabolito 5-hidroxitimidomida pode ainda ser posteriormente hidroxilado pelas isoenzimas CYP2C19, 2C9 e 1A1 em 5,6-dihidroxitimidomida (Figura 8). Foi ainda proposto que a talidomida não induz ou inibe o seu próprio metabolismo (Eriksson *et al.*, 2001).

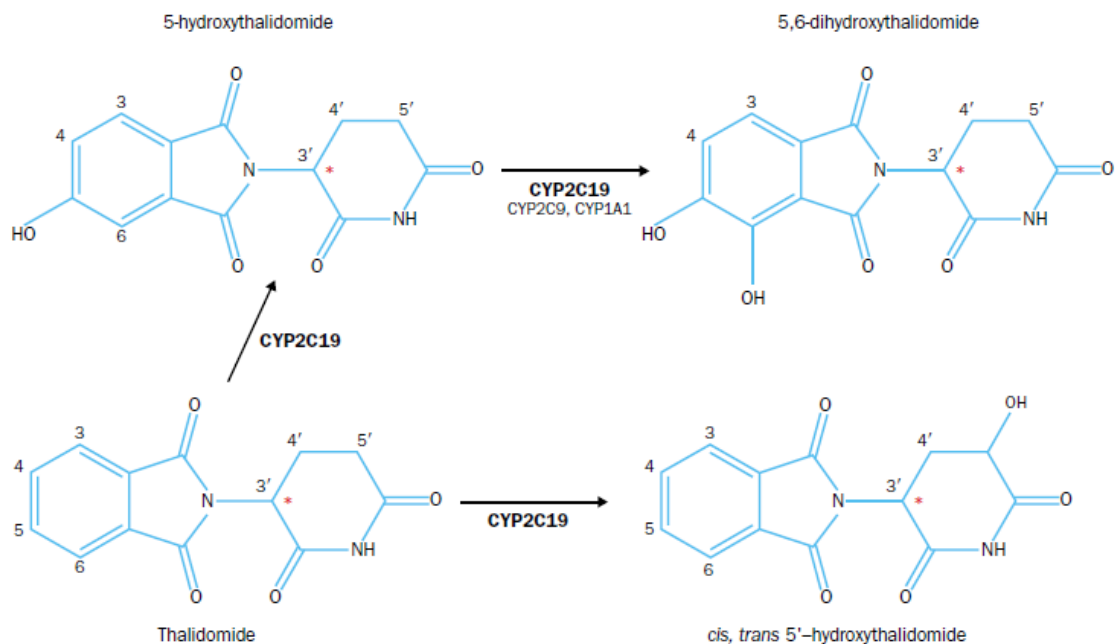


Figura 8: Principais metabolitos resultantes da ação enzimática sobre a talidomida (Franks *et al.* 2004).

Dois metabolitos hidroxilados são obtidos quando a talidomida é incubada com enzimas hepáticas humanas, mas apenas um destes metabolitos é encontrado em baixas concentrações no plasma de voluntários saudáveis. Em indivíduos com doença de Hansen, não são encontrados metabolitos hidroxilados no plasma, mas foi encontrado um destes metabolitos na urina. Já em pacientes com cancro da próstata, foram

encontrados a *cis*-5'-hidroxitalidomida e a 5-hidroxitalidomida, em 48% e 32% dos indivíduos, respetivamente (Chung *et al.*, 2004).

Adicionalmente, descobriu-se que a principal isoenzima responsável pela metabolização da talidomida em ratazanas é a CYP2C6. Nestes animais, o percurso é idêntico ao dos humanos, com a CYP2C6 a substituir a CYP2C19 na formação do metabolito 5-hidroxitalidomida. Na transformação da 5-hidroxitalidomida em 5,6-dihidroxitalidomida, as enzimas envolvidas são as CYP2C11, 1A1, 2C6 e 2C19. A formação da 5'-hidroxitalidomida é metabolizada pela enzima CYP2C11, específica de animais machos, o que leva a que a formação deste metabolito tenha sido maior nos espécimes machos (o mesmo acontece com o metabolito 5,6-dihidroxitalidomida), ao passo que a formação do metabolito 5-hidroxitalidomida foi maior nos espécimes fêmeos (Ando *et al.*, 2002).

Várias diferenças têm sido observadas entre diferentes espécies no que diz respeito à formação de metabolitos hidroxilados. Nos microsomas do fígado dos roedores observa-se uma produção 20 vezes maior de metabolitos hidroxilados do que em microsomas humanos. Enquanto os metabolitos hidroxilados da talidomida são detetados na urina e no plasma de ratinho, nenhum foi encontrado na urina de pacientes com MM tratados com a talidomida (Chung *et al.*, 2004). Estas diferentes taxas de hidroxilação da talidomida nestas diferentes espécies sugerem uma possível explicação para as diferentes sensibilidades aos efeitos da talidomida.

O papel do CYP2C19 no metabolismo da talidomida requer investigações futuras devido a estudos recentes que sugerem que alguns pacientes com um genótipo metabolizador extensivo não conseguem hidroxilar a talidomida em grande extensão (Chung *et al.*, 2004).

iv. Eliminação (racemato e enantiómeros)

Os dados respeitantes aos parâmetros da eliminação foram compilados e dispostos numa tabela em anexo, como anexo E. Mediante a análise da tabela, é possível considerar uma clearance renal aparente com valores entre 7,21 e 13,83 L/h, em estudos unidose, nas

várias doses, e valores entre 4,1 e 12,65 em estudos multidoso, igualmente nas várias doses. A clearance renal da talidomida intacta apresentou valores de 0,08 L/h. Aquando da administração endovenosa, foram determinados valores da clearance renal aparente para o enantiómero (R) e (S) de 10 e 21 L/h respetivamente. Foram ainda calculados os valores do $t_{1/2}$ em estudos unidoso, representados por valores entre 4,6 e 18,3 h, e os valores do $t_{1/2}$ em estudos multidoso, representados por valores entre 6,7 e 16,19 h. É ainda de referir que o $t_{1/2}$ após administração oral de talidomida 1 mg/kg foi de 4,7 h e de 5 h após administração endovenosa. A constante de eliminação calculada foi de 0,06-0,45 h^{-1} para estudos unidoso e de 0,066-0,16 h^{-1} para estudos multidoso. Os valores para o tempo médio de residência (MTR) situam-se no intervalo 10,4-21,4 h para a mistura racémica, e 4,7 h para o enantiómero (R) e 3,9 h para o enantiómero (S).

Melchert e List (2007) referem que a talidomida e os seus metabolitos são rapidamente eliminados por via urinária, e a excreção urinária da talidomida intacta ronda os 0,60% (Chen *et al.*, 1989), o que indica que a maior parte da talidomida é modificada no organismo e apenas uma pequena parte permanece na forma original. Grande parte dos produtos resultantes da hidrólise da talidomida é também excretada na urina (Eriksson *et al.*, 2001).

v. Fatores que influenciam a disposição

i. Patologias

As disfunções renais e hepáticas não parecem afetar os parâmetros farmacocinéticos da talidomida (Eriksson *et al.*, 2001).

ii. Estilo de vida

Segundo Teo *et al.* (2004), o fato de o indivíduo ser fumador não parece afetar os parâmetros farmacocinéticos, embora segundo Ando *et al.* (2002), a exposição ao fumo de cigarro e a compostos como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos podem

induzir a isoenzima hepática CYP1A1, que está envolvida no metabolismo da talidomida, podendo desta forma alterar a farmacocinética da molécula.

iii. Alimentação

É de notar que a administração de talidomida em associação com uma alimentação rica em gorduras não alterou de modo significativo ($< 10\%$) a AUC e a C_{\max} , mas aumentou a t_{\max} para as 6h (Eriksson *et al.*, 2001). Segundo Teo *et al.* (2004), este tipo de alimentação atrasa em 62% o t_{\max} , aumenta a C_{\max} em 8,54% e diminui a AUC em 5,5%. Foi descoberto que um flavonóide, a α -naftoflavona, estimula a formação do metabolito 5-hidroxitimidomida, e mediante este resultado, foi sugerido que a formação deste metabolito pode ser aumentada mediante uma alimentação rica frutas, vegetais e cereais (Ando *et al.*, 2002). Foi ainda relatado, por Teo *et al.* (2000a), que o tempo de semivida e o MTR aumentaram consideravelmente aquando da administração de comprimidos em jejum, quando comparado com a administração de cápsulas em jejum e cápsulas após uma refeição rica em gorduras.

iv. Polimorfismos

O polimorfismo da principal enzima envolvida no metabolismo da talidomida, a CYP2C19, poderá não ter um papel importante na farmacocinética total, devido à reduzida metabolização hepática. Convém referir no entanto, que a atividade polimórfica poderá ser significativa na formação dos metabolitos ativos, podendo ser necessário aumentar a dose num metabolizador pobre e diminuir a dose num metabolizador extensivo (Ando *et al.*, 2002). Num estudo realizado em 63 pacientes com cancro prostático, verificaram-se os efeitos da talidomida, principalmente numa dose de 200 mg/dia, na redução dos níveis de antigénio prostático específico (PSA), mediante o polimorfismo variável da população em questão, com dois metabolizadores pobres e 14 extensivos, bem com a medição dos níveis dos metabolitos 5-hidroxitimidomida e 5'-hidroxitimidomida. Verificou-se que nos indivíduos metabolizadores pobres, o nível de PSA não desceu, e os níveis dos metabolitos encontravam-se abaixo dos limites de detecção, sugerindo que nestes casos a talidomida não será de utilidade clínica (Macpherson *et al.*, 2003).

4. Farmacodinâmica

i. Mecanismo de ação farmacológico

O mecanismo de ação desta molécula tem sido explorado durante os últimos 50 anos, tentando-se desvendar um dos maiores mistérios farmacológicos, e mesmo com os avanços tecnológicos e afins, não está ainda completamente esclarecido. Têm sido realizados vários estudos sobre o mecanismo de ação da talidomida com o intuito de esclarecer a questão da teratogenicidade, tendo já sido apresentadas mais de 30 hipóteses, 24 das quais exploradas e revistas e destas, 13 foram descartadas. As restantes permanecem como algumas das plausíveis teorias aceites atualmente, suportadas por estudos e dados científicos enquanto outras carecem de testes e de investigação. Com o passar dos anos, mais hipóteses têm sido apresentadas, e estima-se que existam 15 ou 16 teorias plausíveis que podem ser agregadas em seis categorias (Stephens *et al.*, 2000):

- Interferência com a replicação ou transcrição do Ácido Desoxirribonucleico (ADN);
- Interferência com a síntese e/ou função dos fatores de crescimento;
- Interferência com a síntese e/ou função das integrinas;
- Interferência com a angiogénese;
- Interferência com a condrogénese;
- Indução de morte celular.

Foi sugerido que a talidomida intercalava com a caixa GC de promotores de genes específicos, tais como o gene que codifica para o Igf1 (*Insulin-like growth factor 1*), fator necessário para o desenvolvimento e crescimento dos membros. Faltam, contudo, dados científicos para suportar esta teoria, além de que este modelo não explica a especificidade tecidual da talidomida (Ito e Handa, 2012), com especial afinidade para os membros, orelhas e olhos (Stephens *et al.*, 2000).

Em 1994, D'Amato *et al.*, descobriram uma das teorias mais aceites nos dias de hoje, que consiste na supressão da angiogénese induzida pelo fator de crescimento fibroblástico 2 (Fgf2). Mais tarde, em 1999, foi descoberto que a exposição a talidomida resultava num aumento das ROS, ADN oxidado e provocava defeitos nos membros de coelhos, parâmetros que não se verificaram com a adição de um sequestrador de radicais, comprovando a teoria. Contudo, este resultado não se verificou em ratazanas, levantando mais uma vez a questão da metabolização e/ou especificidade da talidomida para determinadas espécies (assunto que será explorado a jusante). Posteriormente, surgiram outras teorias que reportavam a inibição da expressão dos fatores de crescimento fibroblásticos 8 e 10 (Fgf8 e Fgf10) mediante a exposição a talidomida em coelhos, a intercalação da talidomida no ADN, e foi demonstrado que a talidomida induzia morte celular programada seguida da produção de ROS, que associava pela primeira vez duas teorias na explicação da teratogenicidade da talidomida ao invés de aceitar um único modelo (Ito e Handa, 2012; Stephens *et al.*, 2000). Este foi o primeiro passo na aceitação de um modelo conjunto, na compartimentalização de vários modelos para obter uma resposta múltipla a um único problema. De todas as hipóteses apresentadas, as mais amplamente divulgadas e cientificamente suportadas são as que referem o stresse oxidativo e a inibição da angiogénese.

Não existe então, por enquanto, um único modelo que explique a teratogenicidade da molécula, mas já se sabe, pelo menos em alguma extensão, de que maneira a talidomida interfere com o nosso organismo, embora ainda falte descortinar muito do véu que encobre este tópico. Sabe-se que a talidomida possui, além da indução de hipnose, propriedades imunomoduladoras, anti-inflamatórias, antiangiogénicas e pró-apoptóticas, e que estas propriedades estão interligadas, em grande parte devido aos mensageiros químicos, as citocinas, visto que por vezes os mesmos mensageiros estão envolvidos nestes vários processos (Franks *et al.*, 2004; Melchert e List, 2007). A talidomida interfere ainda com vários fatores, proteínas e enzimas, que por sua vez, levam às propriedades supracitadas, como se irá explorar de seguida.

i. Interferência com o CRBN

Na procura do mecanismo de ação da talidomida torna-se crucial identificar o alvo primário que justifique a sua teratogenicidade. O estudo realizado por Ito e Handa (2012) abordou este tópico. Este estudo focou-se numa proteína relativamente recente, descoberta em 2004, denominada CRBN ou *cereblon*, originalmente identificada como uma proteína relacionada com casos de retardamento mental. É uma proteína composta por 442 aminoácidos, codificada pelo gene autossómico recessivo CRBN. Entre as funções desta proteína, destaca-se a ligação a um canal de potássio ativado por cálcio (Slo1, modulado negativamente), e ligação ao canal de cloro voltagem dependente-2 (CIC-2), que parece estar envolvido no controlo da excitabilidade neuronal, o que aponta para o seu papel na memória e aprendizagem. Embora ainda não sejam conhecidas a fundo as suas funções, sabe-se ainda que faz parte do complexo *Cul4A-based E3 ubiquitin ligase*, e que este complexo *E3 ubiquitin ligase* é vital em vários processos fisiológicos, tais como a regulação do ciclo celular, carcinogénese e embriogénese (Ito e Handa, 2012).

Explorando a premissa de que a CRBN é uma proteína à qual se liga a talidomida, e aplicando um sistema de esferas revestidas quimicamente com talidomida em vários extratos celulares, verificou-se que tanto o CRBN como uma proteína denominada *Damage-specific DNA Binding protein 1* (DDB1) presentes nas células se ligam à talidomida, embora de maneiras diferentes. A este teste *in vitro*, juntou-se um teste *in vivo*, necessário para justificar a teratogenicidade da talidomida, via CRBN. O grupo utilizou uma mutação na CRBN, diminuindo a afinidade desta para a talidomida, mas ainda capaz de se ligar ao complexo E3 ubiquitin ligase. Os animais escolhidos foram os peixes-zebra e pintainhos, e na presença de talidomida (antes da adição da CRBN mutante) foram observados os efeitos teratogénicos nas barbatanas e nas orelhas, bem como deformidades nos membros nas aves. A adição da CRBN mutante suprimiu as deformidades induzidas pela talidomida nos peixes e aves, indicando que a CRBN é um alvo primário na teratogenicidade induzida pela talidomida, via inibição do complexo *E3 ubiquitin ligase*, com formação de substratos aberrantes, levando a uma regulação negativa a jusante dos fatores Fgf8 e Fgf10 (Figura 9).

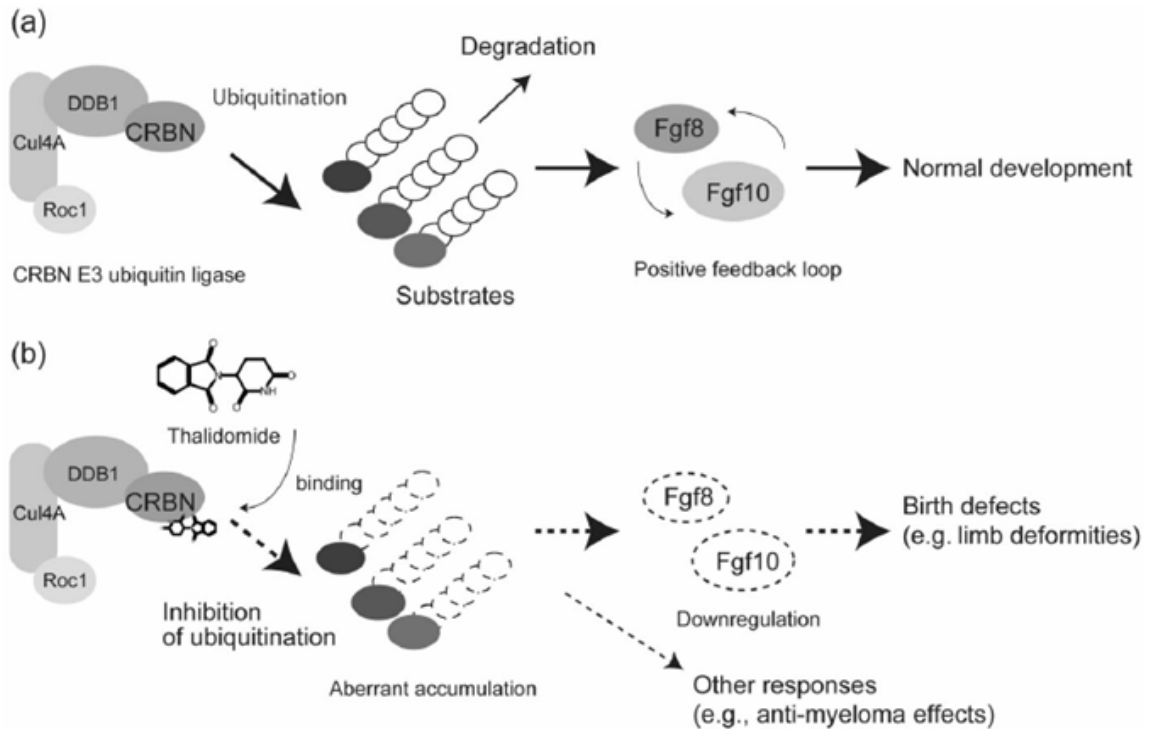


Figura 9: Os efeitos da talidomida no complexo E3 ubiquitin ligase. Em a) ocorre o processo normal com a intervenção da CRBN no complexo E3 ubiquitin ligase, que regula, vários processos fisiológicos, como a formação dos membros, através da ubiquitinação de substratos. Em b), via ligação da talidomida à CRBN, a função do complexo fica inibida, levando a malformações, em parte explicada pela diminuição a jusante de Fgf8 e Fgf10 (Ito e Handa, 2012).

Embora seja um modelo plausível e comprovado cientificamente, possui ainda algumas lacunas, como é o caso da resistência dos roedores à talidomida. De facto, esta não exerce os mesmos efeitos teratogénicos nestes animais, apesar de ser conhecido que a CRBN dos roedores é 95% semelhante à variante humana, e que se liga igualmente à talidomida. Além disso, é ainda necessário conjugar este modelo com os modelos existentes, tais como a indução de stress oxidativo e a inibição da angiogénese (Ito e Handa, 2012).

ii. Interferência com o NF-κB

Sabe-se que a talidomida possui a capacidade de interferir com a ativação do fator nuclear de transcrição kappa B (NF-κB). Este fator, um modulador vital da produção do fator de necrose tumoral alfa (α) (TNF- α) e Interleucina 8 (IL-8) (Melchert e List,

2007), localiza-se no citoplasma das células e está normalmente ligado a proteínas inibitórias, como a I κ -B α ou membros da família I κ -B. Quando ocorre a estimulação via Interleucina 1 β (IL-1 β) ou TNF- α , a I κ -B kinase (ou IKK) vai fosforilar a proteína inibitória I κ -B α , que se degrada, resultando na separação do fator das proteínas inibitórias (Figura 10). O fator encontra-se então livre para se deslocar até ao núcleo e induzir genes que estão envolvidos na proliferação celular, inflamação, angiogénese e inibição da apoptose. Paralelamente, o NF- κ B induz a acumulação do fator de hipóxia indutível (HIF-1), que associado com outro composto, o *Aryl hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator* (ARNT), ativa genes que estão envolvidos em processos inflamatórios e angiogénicos. A talidomida, ao inibir a IKK, inibe a fosforilação da I κ -B α , sua degradação e consequente libertação, inibindo a libertação do fator NF- κ B, que não se deslocará ao núcleo, e não irá induzir os genes envolvidos nas atividades referidas acima, entre os quais os genes que codificam para a produção de IL-8 e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), pró-angiogénicos por natureza. Sabe-se ainda que esta inativação ocorre em células endoteliais, epiteliais, mieloides e linfócitos T, entre outras (Franks *et al.*, 2004; Macpherson *et al.*, 2003). Como a talidomida é responsável por baixar os níveis do TNF- α , e como esta citocina é um dos possíveis estímulos para a ativação deste sistema, pode estar aqui uma das explicações possíveis para o bloqueio da ativação, ou uma complementaridade.

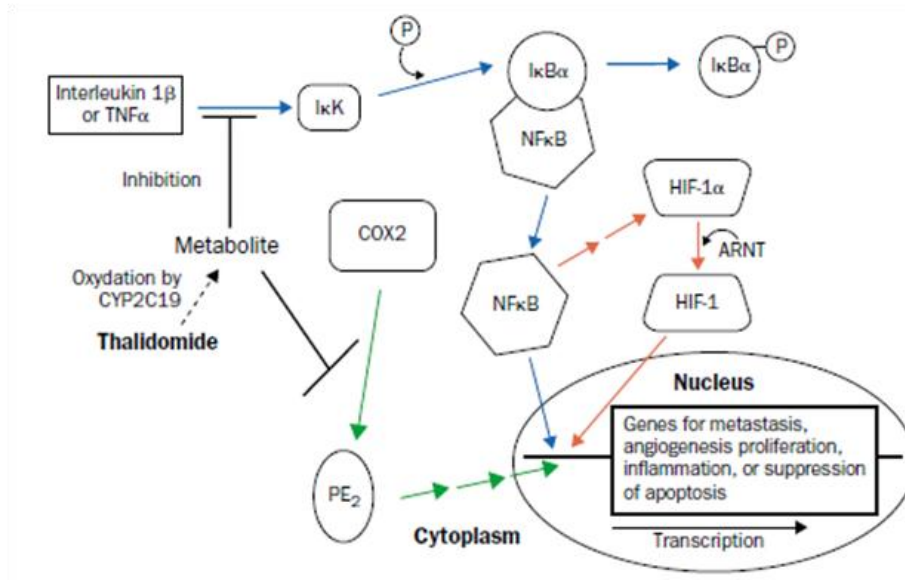


Figura 10: Via proposta para explicar as propriedades imunomodulatórias e antiangiogénicas da talidomida. O (P) representa o processo de fosforilação (Franks *et al.*, 2004).

iii. Interferência com a Cicloxigenase 2 (COX-2)

Sabe-se que a COX-2 é expressa em níveis elevados em vários tipos de cancro e é necessária em vários processos angiogénicos. A talidomida inibe a indução desta enzima por lipopolissacarídeos, de uma forma dose-dependente, através da degradação do seu ARN mensageiro (mARN), o que em última análise leva a uma diminuição da produção de prostaglandina E₂, que possui alguma atividade angiogénica, suportada por diversos estudos (Franks *et al.*, 2004; Macpherson *et al.*, 2003). Como é possível verificar pela Figura 10, na via representada pelas setas verdes, a talidomida inibe a atuação da COX-2, resultando não só uma ação anti-inflamatória, como também pró-apoptótica e antiangiogénica.

iv. Interferência com o microambiente da medula óssea

Sabe-se que o TNF- α atua a nível do microambiente da medula óssea, induzindo a expressão da Interleucina 6 (IL-6) e das células de adesão *InterCellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), *Leukocyte Function-associated Antigen-1* (LFA-1) e *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) pelas células estaminais da medula óssea, com um *feedback* positivo mediante adesão das células do MM às células estaminais da medula óssea. A IL-6 promove ainda a proliferação das células do MM e inibe, *in vitro*, a apoptose via Fas induzida por dexametasona. Em culturas conjuntas de células da medula óssea estaminais e células de MM, a talidomida demonstrou a diminuição dos níveis de IL-6, que, a juntar à sua capacidade de diminuição do TNF- α , apresenta imenso potencial antiangiogénico e pró-apoptótico, sugerindo igualmente um mecanismo terapêutico da talidomida no MM (Dredge *et al.*, 2005; Gupta *et al.*, 2001; Miyamoto *et al.*, 1995; Witzig, 1999).

v. Propriedades imunomoduladoras

i. Modulação de citocinas

Um dos principais efeitos da talidomida passa pela modulação do sistema imunitário, intimamente ligado às propriedades anti-inflamatórias e antiangiogénicas. Como já referido, a talidomida modula negativamente os níveis de IL-6, um vital fator de crescimento para células malignas, de uma forma dose dependente, e também de IFN- γ , nas células mononucleadas do sangue periférico estimuladas por mitogénio (PBMC) (Franks *et al.*, 2004; Macpherson *et al.*, 2003), bem como os níveis de COX-2, IL- β 1 e do fator de transformação do crescimento β (TGF- β) (Melchert e List, 2007), e embora o efeito mais relatado da talidomida seja a diminuição dos níveis de TNF- α , verificaram-se situações em que não ocorreu a diminuição dos níveis deste (nem do VEGF nem IL-6), e foram inclusivamente relatados casos em que ocorreu o seu aumento, em linfócitos CD4+ e CD8+, via estimulação pela Interleucina 2 (IL-2). Similarmente ao que sucede com os níveis de TNF- α , a talidomida modula negativamente a Interleucina 12 (IL-12), mas os níveis desta aumentam aquando da estimulação dos linfócitos T e, por sua vez, a estimulação dos linfócitos T e *Natural Killer* (NK) é estimulada pelos níveis desta, bem como a produção do IFN- γ , estando patentes propriedades antitumorais e antiangiogénicas. Estudos pré-clínicos sobre imunomodulação demonstraram ainda a utilidade da talidomida e análogos no desenvolvimento de adjuvantes na produção de vacinas tumorais e no tratamento de doenças como infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e *Graft-Versus-Host Disease* (GVHD) (Melchert e List, 2007).

ii. Ativação dos linfócitos T

Entre as propriedades imunomoduladoras da talidomida é de realçar ainda a capacidade de ativação dos linfócitos T. Esta ativação e proliferação é dependente da dose, ocorre mesmo a baixa estimulação, e é regulada pela IL-2. A produção de IFN- γ também é regulada por esta interleucina (Melchert e List, 2007). Os linfócitos T ativados irão produzir mais IL-2 e IFN- γ , que por sua vez, além de amplificar o ciclo de ativação, irão ativar os linfócitos NK, e causar morte celular nas células de MM (Jin *et al.*, 2013).

Estes dados estão de acordo com os dados apresentados por Franks *et al.* (2004), que relataram a estimulação de linfócitos NK e aumento do seu poder citotóxico. Um ciclo semelhante foi descrito em cima, entre a ativação dos linfócitos T e a IL-12.

Muitas vezes são necessários sinais secundários entre o linfócito T e a célula apresentadora de antígeno (APC), para que ocorra a ativação do primeiro. A talidomida aumenta a possibilidade de ocorrer ativação dos linfócitos CD8+ sem estes sinais secundários, aumentando assim a sua capacidade de produção de citocinas e sua atividade citotóxica. A talidomida está envolvida ainda na modulação dos linfócitos T-*helper*, aumentando preferencialmente os níveis dos Th2 em detrimento dos níveis de Th1, via citocinas Interleucina 4 (IL-4), Interleucina 5 (IL-5) e INF- γ (Melchert e List, 2007).

vi. Propriedades anti-inflamatórias

Como referido no ponto ii, o bloqueio da ativação do fator NF- κ B apresenta propriedades anti-inflamatórias. Para além disso, a talidomida possui fortes efeitos anti-inflamatórios, devido principalmente à diminuição dos níveis séricos da citocina TNF- α , via degradação do seu mARN. Como consequência, diminui a libertação desta citocina pró-inflamatória pelos monócitos e macrófagos (Melchert e List, 2007). O TNF- α está envolvido em várias cascatas inflamatórias, o que significa que em certas doenças inflamatórias os seus valores estarão elevados, podendo assim justificar-se as melhorias verificadas após exposição à talidomida em alguns doentes com este tipo de doenças, como é o caso do ENL (Franks *et al.*, 2004; Melchert e List, 2007). Adicionalmente, a talidomida suprime a formação de mais citocinas pró-inflamatórias, como é o caso da IL-1 β , IL-6, Interleucina 10 (IL-10), IL-12, IFN- γ e TGF- β , bem como de enzimas envolvidas em processos inflamatórios, como é o caso da COX-2 (Franks *et al.*, 2004; Melchert e List, 2007). Adicionalmente, verifica-se a inativação da caspase-1, que é um ativador de citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina 1 (IL-1) (Rehman *et al.*, 2011).

vii. Propriedades antiangiogénicas

Como referido no ponto v.i, da modulação dos níveis de IL-12 advêm propriedades antiangiogénicas, bem como da interferência com a CRBN, no ponto i, da interferência com a ativação do fator NF- κ B, no ponto ii, da interferência com a indução da COX-2 no ponto iii e da interferência com o microambiente da medula óssea, no ponto iv.

Além da diminuição dos níveis do TNF- α , também envolvido em processos inflamatórios, é de referir que a talidomida inibe a condrogénese e o desenvolvimento dos membros provocada pelo Igf1, e hipotetiza-se que poderá inibir determinados genes envolvidos em processos angiogénicos, como o gene $\alpha_v\beta_3$ -*integrin*. A interferência com genes que codificam para integrinas e fatores de crescimento poderá ser explicada pelo mecanismo subjacente à via NF- κ B. Mediante estas propriedades, está imediatamente patente uma possível utilização da talidomida em patologias oncológicas, que necessitam da constante produção destes compostos para a sua propagação (Franks *et al.*, 2004). Para suportar esta teoria, Melchert e List (2007), referem que a talidomida e seus análogos inibem a secreção de VEGF e do fator de crescimento fibroblástico β (bFGF), fatores essenciais na migração e adesão celulares. Jin *et al.* (2013), corroboram que a inibição da angiogénese advém da interferência com o bFGF, mas que é independente da modulação do TNF- α .

viii. Propriedades pró-apoptóticas

No ponto ii, está reportado que a talidomida interfere com a ativação do fator NF- κ B, inibindo-a. Sabe-se que este fator é responsável por regular a transcrição de genes que estão envolvidos em processos apoptóticos, como os genes que codificam para a família de proteínas Bcl-2, sendo a sua ação antiapoptótica, e mediante o conhecimento de que a talidomida inibe a sua ação, está presente uma atividade pró-apoptótica (Jin *et al.*, 2013). Como referido no ponto iv, os efeitos da talidomida no microambiente da medula óssea apresentam propriedades pró-apoptóticas.

No ponto iii, foi descrito que a talidomida inibe a indução da COX-2, resultando uma ação pró-apoptótica, suportada por estudos *in vivo* e *in vitro* com inibidores da COX-2

(Macpherson *et al.*, 2003). Adicionalmente, e independentemente da alteração dos níveis de citocinas, a talidomida possui efeitos pró-apoptóticos diretos, como a potenciação de fatores como o *TNF-Related Apoptosis-Induced Ligand* (TRAIL), o aumento à sensibilidade pelo Fas, e uma regulação positiva a jusante da caspase-8 (Melchert e List, 2007).

É sabido que existem duas vias de processos apoptóticos no nosso organismo, a intrínseca, que envolve a ativação de fatores pró-apoptóticos da família Bcl-2, e a extrínseca, que envolve membros da família TNF, como o Fas e o TRAIL. De acordo com o que foi referido acima, a talidomida está envolvida nas duas vias, assegurando não só a diminuição dos níveis de membros antiapoptóticos da família Bcl-2, que em última análise leva a processos apoptóticos via caspase 3 (via intrínseca), mas também à sensibilização das células tumorais a processos apoptóticos via Fas ou TRAIL (Jin *et al.*, 2013).

5. Efeitos adversos

Os efeitos adversos a seguir enumerados estão dispostos por ordem crescente de incidência em indivíduos expostos à talidomida:

- Agravamento da psoríase- Não quantificado (Dobson e Parslew, 2003);
- Anormalidades metabólicas: hipotiroidismo, hipocalémia e hipercalcémia, especialmente em pacientes com MM com patologias renais pré-existentes- Não quantificado (Rehman *et al.*, 2001);
- Hipotensão- Não quantificado (Stephens e Brynner, 2001);
- Perdas de equilíbrio- Não quantificado (Stephens e Brynner, 2001);
- Púrpura trombocitopénica- Não quantificado (Koch, 1985);
- Reações eritrodérmicas- Não quantificado (Bielsa *et al.*, 1994);
- Ressaca- Não quantificado (Stephens e Brynner, 2001);
- Vasculite alérgica- Não quantificado (Koch, 1985);
- Estimulação da produção da hormona adrenocorticotrópica (ACTH)- Raro, não quantificado (Locker *et al.*, 1971);

- Estimulação da produção de prolactina- Raro, não quantificado (Locker *et al.*, 1971);
- Hipoglicemia- Raro, não quantificado (Locker *et al.*, 1971);
- Amenorreia- Incomum, não quantificado (Passeron *et al.*, 2001);
- Aumento de apetite e de peso- Incomum, não quantificado (Wu *et al.*, 2005);
- Bradicardia- Incomum, não quantificado (Wu *et al.*, 2005);
- Disfunção sexual masculina- Incomum, não quantificado (Pouaha *et al.*, 2002);
- Neutropenia- Incomum, não quantificado (Radomsky e Levine, 2001);
- Pele seca- Incomum, não quantificado (Mellin e Katzenstein, 1962);
- Taquicardia- Incomum, não quantificado (Wu *et al.*, 2005);
- Dificuldade de cicatrização de feridas- Possível, não quantificado (Clarke *et al.*, 2001);
- Risco de convulsões acrescido- Possível, não quantificado (Clarke *et al.*, 2001);
- Náuseas- Ocasional, não quantificado (Günzler, 1992);
- Perda da libido- Ocasional, não quantificado (Günzler, 1992);
- Síndrome Steven-Johnson e outras reações dermatológicas sérias- Ocasional, não quantificado (Günzler, 1992);
- Astenia e dispneia- Comum, não quantificado (Eriksson *et al.*, 2001);
- Pneumonia intersticial- Comum, não quantificado (Stephens e Brynner, 2001);
- Xerostomia- 0 a 9% (Franks *et al.*, 2004);
- Febre- 0 a 22% (Franks *et al.*, 2004);
- Necrólise epidérmica tóxica- 3 a 4% (Rajkumar *et al.*, 2000a; Rehman *et al.*, 2011);
- Neuropatia periférica: origem sensorial- 5 a 30%. Existem dados que suportam valores de 54%. A neuropatia periférica é uma doença que causa danos nervosos entre 5 a 30% da população que utiliza talidomida a longo prazo, ou seja, está intimamente ligada à exposição contínua e cumulativa do fármaco. Irreversível, mesmo após a descontinuação da toma, manifesta-se inicialmente como uma sensação de formigueiro nos pés, seguida de uma ligeira dormência e frio nas extremidades inferiores. Com a evolução da doença, a dormência alastra para os calcanhares, tornozelos e barriga da perna. Embora estes sejam os sintomas mais comuns, com o joelho como limite anatómico da doença, registaram-se alguns

casos em que todo o membro inferior, ou mesmo o resto do corpo foram afetados. A acompanhar esta evolução verificaram-se dores musculares, câibras, perda de reflexos e de coordenação motora, e até paralisia (Rehman *et al.*, 2011; Stephens e Brynner, 2001). Sabe-se ainda que a doença pode piorar mediante a administração conjunta de fármacos quimioterápicos, pois estes compostos também causam neuropatia periférica (Teo *et al.*, 2004). Mediante estudos eletrofisiológicos verificou-se que o dano era maioritariamente sensorial, ao invés de motor, e foi também descoberto que havia uma predisposição genética para desenvolver esta doença, mediante a descoberta de polimorfismos em um único nucleótido (SNP) em indivíduos que sofriam desta doença após exposição a talidomida (Rehman *et al.*, 2011; Stephens e Brynner, 2001). Aconselha-se, devido à natureza deste efeito secundário, em qualquer ensaio clínico onde a talidomida seja utilizada, à realização de um exame neurológico antes, durante e depois da terapia (Matthews e McCoy, 2003);

- Cefaleias- 11 a 19% (Franks *et al.*, 2004);
- Neuropatia periférica: origem motora- 22% (Rehman *et al.*, 2011);
- Complicações tromboembólicas: trombose- 23% (Rehman *et al.*, 2011) e embolia pulmonar- Não quantificado (Clarke *et al.*, 2001). É recomendada a avaliação da coagulação nos pacientes antes do tratamento com talidomida, para evitar estes efeitos secundários, bem como a introdução da profilaxia com varfarina, associada à talidomida, em pacientes que já tenham tido complicações tromboembólicas devido à talidomida (Bennett *et al.*, 2002);
- Trombocitopenia- 24% (Rehman *et al.*, 2011);
- Tremores- 26% (Rehman *et al.*, 2011);
- *Rash*/descamação- 30% (Rehman *et al.*, 2011; Salafia e Kharkar, 1988);
- Tonturas e alterações de humor-33 a 100% (Eriksson *et al.*, 2001);
- Leucopenia- 35% (Rehman *et al.*, 2011);
- Sedação- 50% (Rehman *et al.*, 2011);
- Obstipação- 55% (Stephens e Brynner, 2001);
- Edema- 57% (Rehman *et al.*, 2011);
- Fadiga- 79% (Rehman *et al.*, 2011);
- Teratogenia- 10.000 crianças afetadas, das quais 30 a 40% não sobreviveram.

Mas a principal preocupação com a talidomida é sem dúvida a sua teratogenicidade. Sabe-se hoje em dia que as malformações fetais apenas ocorrem mediante a exposição à talidomida durante o intervalo entre as 3 e as 8 semanas após a concepção, que basta uma única toma para a sua indução, e que abrangem tanto os órgãos externos como os órgãos internos. A nível externo enumeram-se malformações em órgãos sensoriais, como orelhas e olhos, em que a nível auricular é possível a talidomida induzir o subdesenvolvimento da orelha externa, denominada microtia, ou mesmo a ausência da mesma, denominada anotia. A nível ocular destaca-se a microftalmia, caracterizada pelo diminuto tamanho do olho ou olhos (Eiksson *et al.*, 2001; Ito e Handa, 2012). Mas a maior incidência é sem dúvida nos membros. Nestes, destacam-se a focomelia e amelia, em que a primeira é uma disfunção caracterizada pela presença da parte proximal do membro, com a ausência da parte distal, e a segunda a ausência total do membro, ou membros. Foram ainda identificados casos de ossos longos subdesenvolvidos e sindactilia, uma anormalidade caracterizada pela união visível de dois ou mais dedos das mãos ou dos pés. Um dado curioso acerca da malformação fetal externa reside na incapacidade da talidomida em causar estes efeitos em roedores, mesmo a doses elevadas, como 4000 mg/kg, estando subjacente um mecanismo de resistência que resta ainda descobrir e que pode ser a chave para descobrir toda a extensão do mecanismo de ação da molécula (Ito e Handa, 2012; Rehman *et al.*, 2011).

A nível interno, destacam-se deformações comuns a nível renal e coronário, bem como outras deformações a nível digestivo, como atresia do esófago, duodeno e ânus, e aplasia da vesícula biliar e apêndice. A nível do sistema nervoso central, destacam-se o autismo e subdesenvolvimento mental como possíveis consequências. A nível periférico, destaca-se a paralisia do nervo facial (Ito e Handa, 2012; Rehman *et al.*, 2011). Por estes efeitos a talidomida é inserida na categoria X, quanto à utilização de fármacos na gravidez (Gunzler, 1992).

6. Interações medicamentosas

Dado que a talidomida está atualmente indicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o tratamento do ENL e do MM (Melchert e List, 2007), o número de pessoas expostas à molécula tem aumentado, e como muitas vezes a polimedicação está

presente, o risco de interação é real. Embora não existam muitos estudos que envolvam interações entre a talidomida e outros fármacos, a maior parte remete para a sua baixa possibilidade, devido à baixa extensão de metabolização sofrida pela talidomida e a fraca ligação às proteínas plasmáticas (Teo *et al.*, 2004).

Dois estudos realizados por Trapnell *et al.* (1998), e Scheffler *et al.* (1999), revelaram que a talidomida não afeta a farmacocinética das hormonas sexuais etinilestradiol e noretindrona, embora apenas sejam estudos de unidose, não tendo sido investigado o efeito em casos multidose. Estes estudos tomam especial ênfase ao abrigo do programa STEPS, discutido a jusante. Um estudo de Zangari *et al.* (2001), revelou que a administração concomitante de quimioterápicos com talidomida aumentou o risco de trombose venosa profunda, e segundo Teo *et al.* (2004), a neuropatia periférica pode ser agravada pela administração concomitante de talidomida e quimioterápicos. Num estudo *in vivo* na córnea de uma espécie de macaco (*Macaca arctoides*), verificou-se que a talidomida e a pentoxifilina potenciam-se mutuamente, quanto ao efeito antiangiogénico (Ambrus *et al.*, 2000). Sabe-se que fármacos como rifampicina, fenobarbital, cimetidina e diltiazem não afetam a farmacocinética da talidomida (Fine *et al.*, 2000), e que esta potencia as ações de seus homónimos a nível do Sistema Nervoso Central (SNC), como os barbitúricos, a toxicidade oral do etanol em animais, e a duração do estado catatónico induzido pela clorpromazina e reserpina, também em animais (Somers, 1960; Tseng *et al.*, 1996). Aumenta ainda os níveis séricos de acetaminofeno e a sua toxicidade (Stirling, 1998). Por outro lado, antagoniza os efeitos da acetilcolina, histamina, prostaglandinas e serotonina *in vitro* (Wu *et al.*, 2005). Fármacos estimulantes do SNC como a metanfetamina e o metilfenidato anulam a ação depressora da talidomida (Somers, 1960).

Devido às interações descritas acima, aconselha-se especial cuidado na coadministração de talidomida e fármacos que tenham efeitos ansiolíticos, que causem neuropatia periférica, e que diminuam a eficácia dos contraceptivos orais (Wu *et al.*, 2005).

CAPÍTULO IV. APLICAÇÕES CLÍNICAS DA TALIDOMIDA

Já aqui foram referenciados os efeitos da talidomida a vários níveis no nosso organismo, desde as propriedades imunomoduladoras, anti-inflamatórias, antiangiogénicas e pró-apoptóticas, até à modulação de fatores e compostos que em última análise levam às mesmas propriedades ou outras ainda por descobrir. As propriedades anti-inflamatórias potenciam-se como únicas no tratamento de patologias em que estão envolvidos processos inflamatórios, como o ENL (Melchert e List, 2007); as propriedades imunomoduladoras afiguram-se como promissoras no tratamento de doenças autoimunes, como a doença de Chron (CD), as várias formas de lúpus, e outras doenças que utilizam o sistema imune como meio de sua sobrevivência (Teo *et al.*, 2005); das propriedades antiangiogénicas advém a possibilidade de tratamento de doenças oncológicas, em que a neoangiogénese é um mecanismo fundamental para o seu crescimento, metástase e em última análise, sobrevivência (Macpherson *et al.*, 2003); as propriedades pró-apoptóticas mostram um enorme potencial em patologias que não respondem à quimioterapia convencional, como o MM (Melchert e List, 2007). O potencial é enorme e, embora só esteja autorizada até ao momento para o tratamento do ENL e do MM (Melchert e List, 2007), estão em progresso mais de 150 ensaios clínicos, para as mais variadas patologias, oncológicas, dermatológicas, neurológicas e inflamatórias (Teo *et al.*, 2005).

1. Aplicações dermatológicas

i. Eritema Nodoso da Lepra

Como descrito anteriormente, a talidomida é a primeira linha de tratamento apontada pela OMS na forma mais severa da lepra, o ENL (Teo *et al.*, 2002), estando aprovada para esse efeito nos EUA desde 1998 pela FDA (Wu *et al.*, 2005). A dose inicial é de 200 ou 400 mg/dia com doses de manutenção entre 50 a 200 mg/dia, como foi referido anteriormente (Teo *et al.*, 2004). Vários estudos foram realizados, após a descoberta acidental pelo médico judeu em 1964. O próprio conduziu alguns destes estudos, i.e. Sheskin (1965), e Sheskin (1980), bem como outros autores: Hastings *et al.* (1970), e

Iyer *et al.* (1971). Embora com proporções diferentes, todos reportam o benefício da talidomida no controlo e remissão das feridas, dores e outros sintomas, embora o estudo mais significativo seja o realizado por Sheskin, em 1980, que refere melhorias nos sintomas em 99% de um total de 4522 pacientes. Verificou-se que entre as 24 e 48 horas após a administração, as lesões cutâneas melhoram significativamente, bem como artralguas, vómitos, mialgias, cefaleias, esplenomegalia e condições neurológicas, e verificou-se a descida da leucocitose, bem como da velocidade de sedimentação eritrocitária (Anónimo, 1985).



Figura 11: Demonstração do efeito da talidomida no ENL: na imagem da esquerda, antes do tratamento; na imagem central, uma semana após início de tratamento (200mg/dia); e na imagem da direita, após seis semanas de tratamento (Teo *et al.*, 2005).

O mecanismo envolvido ainda não está totalmente esclarecido, embora se suponha que o principal passe pela supressão do $\text{TNF-}\alpha$, fator este que se encontra em níveis exageradamente elevados no ENL (Melchert e List, 2007), e pela interferência deste com moléculas de adesão que afetam a migração dos glóbulos brancos (Matthews e McCoy, 2003).

ii. Doença de *Graft-versus-Host*

Graft-versus-Host é a complicação mais frequente em pacientes transplantados de medula óssea (Sullivan *et al.*, 1981), ou de transplantados de células estaminais periféricas. É considerada aguda se ocorrer durante os primeiros três meses após o

transplante e crónica (CGVHD) quando surge após esse período, ocorrendo esta última em 30 a 60% dos pacientes transplantados (Arora *et al.*, 2001). A mortalidade dos pacientes com este diagnóstico ronda os 52%, muitas vezes devido a infeção associada (Vogelsang *et al.*, 1992). Pouco se conhece sobre esta doença, embora a sua etiologia sugira uma combinação entre autoimunidade e imunidade alogénica (Aractingi e Chosidow, 1998), e que estejam envolvidos órgãos internos como os pulmões, fígado, trato GastroIntestinal (GI), bem como articulações, olhos e pele (Matthews e McCoy, 2003).

Vários estudos foram realizados para testar a eficácia da talidomida na CGVHD e nas situações refratárias aos tratamentos padrão (Arora *et al.*, 2001; Browne *et al.*, 2000; Parker *et al.*, 1995; Rovelli *et al.*, 1998; van de Poel *et al.*, 2001; Vogelsang *et al.*, 1992), tendo sido utilizadas doses entre 200 a 1600 mg/dia, com percentagens de respostas ao tratamento entre 20 a 79%. A eficácia da talidomida na CGVHD é significativa (Rehman *et al.*, 2011), embora a sua utilidade clínica pareça ser mais aceitável como tratamento adjunto, e não como primeira linha ou monoterapia (Arora *et al.*, 2001; Koc *et al.*, 2000). Num estudo realizado por Chao *et al.* (1996), verificou-se que ao utilizar a talidomida como profilático no tratamento de CGVHD, não só levou ao aumento do número de casos de CGVHD, como a um aumento da taxa de mortalidade, estando por isso contraindicada para este efeito.

O mecanismo ainda não está totalmente esclarecido, mas presume-se que um metabolito ativo da talidomida interfira numa fase inicial da via de reconhecimento e ativação dos linfócitos T transplantados, podendo diminuir a função linfocitária normal (Wood e Proctor, 1990), através do desenvolvimento de células com atividade supressora sobre os antígenos e da inibição das células citotóxicas (Vogelsang *et al.*, 1998).

iii. Lúpus Eritematoso Discóide (LED)

Lúpus Eritematoso Discóide ou Lúpus Eritematoso Cutâneo é uma forma de lúpus eritematoso cujas lesões afetam a pele (Sontheimer *et al.*, 1987), e tal como a forma sistémica, é uma doença autoimune (Sontheimer, 1993). Desde que a talidomida foi experimentada com sucesso nesta doença em 1977 (Barba-Rubio e Franco-Gonzalez,

1977), vários estudos têm vindo a ser realizados de forma a medir o potencial desta molécula para este fim. De facto, Atra e Sato (1993), Hasper (1983), Housman *et al.* (2003), Knop *et al.* (1983), Kyriakis *et al.* (2000), Ordi-Ros *et al.* (2000), Sato *et al.* (1998), Stevens *et al.* (1997), e Walchner (2000), realizaram diversos estudos em várias formas de lúpus, como Lúpus eritematoso sistémico (LES), LED, Lúpus eritematoso discóide crónico (LEDC), Lúpus profunda (LP) e Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS), com diversas dosagens, entre 50 a 300 mg/dia, com percentagens de resposta ao tratamento entre 44 e 100%. A talidomida mostra assim a sua eficácia nas formas LES, LED e LECS da doença, bem como o Lúpus Túmido, permitindo ainda a redução de prednisona e azatioprina em tratamentos concomitantes (Wu *et al.*, 2005), consistente com o estudo apresentado por Atra e Sato (1993), em que o uso de fármacos esteróides foi reduzido em 50%. A sua utilidade clínica afigura-se como tratamento de segunda linha, maioritariamente em casos de LED, tendo em conta a incidência de efeitos adversos que ocorrem mesmo em doses baixas, como a neuropatia periférica, e a necessidade de terapia de manutenção, com recaídas na doença na falha desta (Franks *et al.*, 2004; Matthews e McCoy, 2003).

O mecanismo de ação é desconhecido, embora alguns autores especulem hipóteses, como a estimulação de membranas lisossomais (Hasper e Klokke, 1982), a inibição da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) (Atra e Sato, 1993), a inibição da síntese de anticorpos e sua deposição, ou supressão da quimiotaxia e fagocitose (Housman *et al.*, 2003).



Figuras 12 e 13: Caso de uma complicação cutânea de lúpus sistémico numa mulher com 22 anos. Refratária a prednisona e hidroxicloroquina, iniciou o tratamento com talidomida 50 mg/dia durante 1 mês. Resultados antes e depois, à esquerda e direita, respetivamente (Wu *et al.*, 2005).

iv. Sarcoidose

A sarcoidose é uma doença sistémica que pode envolver órgãos internos, como os pulmões e nódulos linfáticos, ou externos, como a pele e os olhos. Leva à formação de granulomas e a sua etiologia é desconhecida (Matthews e McCoy, 2003). Desde a primeira utilização com sucesso da talidomida nesta doença por Barrière (1983), outros estudos foram realizados: Estines *et al.* (2001), num estudo em que de 10 pacientes, 7 responderam ao tratamento; Oliver *et al.* (2002), num estudo em que ocorreu diminuição dos granulomas e espessura da pele em todos os 8 pacientes tratados; Bughman *et al.* (2002), num estudo que envolvia 15 pacientes, e todos responderam ao tratamento; Nguyen *et al.* (2004), num estudo retrospectivo, em que de 12 pacientes, apenas 2 não responderam ao tratamento. A talidomida não mostrou contudo eficácia clínica num estudo mais recente realizado por Wu *et al.* (2005). No estudo de Oliver *et*

al. (2002), os efeitos adversos fizeram-se notar, em alguns casos, em quase 100% dos pacientes. Mediante os resultados dispostos acima, a talidomida parece afigurar-se como um possível candidato no tratamento da sarcoidose cutânea.

Presume-se que o mecanismo de ação passe pelas propriedades imunomoduladoras da talidomida, visto que esta diminui os níveis de IFN- γ e o TNF - α , altamente envolvidos na inflamação dos granulomas na sarcoidose (Wu *et al.*, 2005). Oliver *et al.* (2002), sugeriram como possível mecanismo de ação, a ativação dos linfócitos T e sua proliferação nos granulomas, bem como o aparecimento de células gigantes multinucleadas e aumento do número de células Langerhans e dendríticas maduras. Carlesimo *et al.* (1995), teorizaram que a talidomida normaliza os níveis da Enzima conversora da angiotensina (ECA) via inibição dos macrófagos.

v. Outras aplicações em dermatologia

Está disposta em anexo, como anexo F, uma tabela com o conjunto de dados recolhidos sobre a eficácia da talidomida em outras doenças dermatológicas. Verificou-se que da utilização da talidomida adveio alta eficácia nas seguintes patologias: estomatite aftosa, síndrome de Behçet e prurigo nodular; foi reportada uma eficácia moderada no prurigo actínico, histiocitose, eritema multiforme, infiltração linfocítica da pele de Jessner-Kanof e prurido urémico; no líquen plano, melanoma e pioderma gangrenoso foram reportados benefícios, embora a resposta não seja suficientemente significativa para a classificação da talidomida nesta doença como eficaz; em doenças como o edema eritematoso crónico, hiperplasia linfóide cutânea benigna, vertente cutânea da doença de Rosai-Dorfman, vasculite cutânea, histiocitose eruptiva generalizada, vasculite do complexo imune, pustulose palmoplantar, foliculite perfurante, erupção leve polimórfica, porfíria cutânea tardia, neuralgia pós-herpética, ulcerações vulvares refratárias associadas à doença de Chron, síndrome de Schnitzler, escleromixodema, doença de Weber-Christian, escleroderma e doenças fotossensitivas, foram reportados benefícios em casos individuais, pelo que necessitam de investigação futura. Foi ainda reportada a contraindicação do uso da talidomida na necrólise epidérmica tóxica, uma vez que há exacerbação da doença e um aumento da mortalidade.

2. Doenças gastrointestinais

i. Úlceras aftosas em pacientes VIH-positivos

Estão referidos no ponto 1.v, os estudos de Jacobson *et al.* (1997), Jacobson *et al.* (2001), Paterson *et al.* (1995), Ramirez-Amador *et al.* (1999), e Weidle (1996), pelo que não serão incluídos na tabela realizada para a determinação da eficácia da talidomida no tratamento de úlceras aftosas em pacientes VIH-positivos, disposta em anexo, como anexo G. A talidomida demonstrou alta eficácia no tratamento de úlceras aftosas orais e esofágicas em pacientes VIH-positivos, com doses entre 100 e 300 mg/dia, embora seja importante referir a recaída associada à descontinuação da toma e aos efeitos adversos, que podem levar ao abandono do tratamento.

ii. Úlceras aftosas em indivíduos VIH-negativos

Estão referidos no ponto 1.v, os estudos de Bowers e Powell (1983), Grinspan (1985), Jenkins *et al.* (1984), Mascaro *et al.* (1979), Ranselaar *et al.* (1986), Revuz *et al.* (1990), e Torras *et al.* (1982), pelo que não serão incluídos na tabela realizada para a determinação da eficácia da talidomida no tratamento de úlceras aftosas em indivíduos VIH-negativos, disposta em anexo, como anexo H. A talidomida mostrou alta eficácia no tratamento de úlceras aftosas em indivíduos VIH-negativos, com baixa incidência de efeitos secundários. É uma alternativa viável, embora o risco de teratogenia e neuropatia periférica, a juntar aos demais possíveis efeitos secundários, contrabalançam as vantagens da sua utilização, numa patologia por si autolimitada. É aconselhável por isso, a sua reserva para os casos mais severos.

iii. Doença de Behçet

A doença ou síndrome de Behçet é uma patologia multissistémica com manifestações clínicas variáveis, normalmente úlceras aftosas orais, com variadas lesões dermatológicas, artríticas, bem como vasculares, e em alguns casos o SNC e trato GI podem estar envolvidos. A etiologia da doença é desconhecida (Sakane *et al.*, 1999;

Yurdakul *et al.*, 2008). Já se encontram referidos no ponto 1.v, os artigos sobre esta doença, bem como os resultados e observações. Será de referir no entanto uma proposta para o mecanismo de ação por Hamza (1986), que estipula que a talidomida reduz a produção de ROS, essenciais no dano tecidual associado à inflamação. Como na fisiopatologia desta doença está presente um aumento da quimiotaxia, migração de neutrófilos e dano vascular associado a complexos do sistema imune, e como a talidomida interfere em larga escala com a imunidade celular, também poderá residir aqui uma explicação quanto ao mecanismo de ação. Contudo, em nenhum paciente com Behçet tratado com talidomida se verificaram estes fatores (Hamza, 1986; Jorizzo *et al.*, 1986). Tal como referido no ponto 1.v, a talidomida deverá ser reservada para casos mais graves ou refratários, uma vez que as lesões associadas a esta doença são muitas vezes autolimitadas (Bowers e Powell, 1983).

iv. Doença de Chron (CD)

A tabela disposta em anexo, como anexo I, apresenta os dados relativos à utilização da talidomida na CD. Apesar de alguns efeitos secundários reportados, já esperados, e que levaram a algumas desistências, a talidomida demonstrou uma eficácia bastante significativa na doença de Chron, além do fato que permitiu em alguns casos que a toma de esteróides fosse reduzida para metade ou mesmo eliminada. Verificou-se ainda que a talidomida poderá ser útil em pacientes refratários a um dos tratamentos padrão, o infliximab, ou até numa associação com o mesmo (Bariol *et al.*, 2002; Bauditz *et al.*, 2002; Ehrenpreis *et al.*, 1999; Facchini *et al.*, 2001; Kane *et al.*, 2002; Sabate *et al.*, 2002; Vasiliasuskas *et al.*, 1999).

v. Outras aplicações em gastroenterologia

O trabalho de Camisa e Popovsky (2000), sobre o líquen plano oral erosivo encontra-se exposto no ponto 1.v, pelo que não será incluído na tabela realizada para a determinação da eficácia da talidomida em outras patologias gastrointestinais, disposta em anexo, como anexo J. Foram reportados os benefícios da talidomida na colite ulcerosa idiopática, proctite ulcerosa idiopática, hepatite C, pseudotumor inflamatório, microsporidiose e hemorragias decorrentes de angiodisplasias, embora sejam estudos

individuais, o que leva à necessidade da realização de mais estudos, e em populações estatisticamente significativas, com condições controladas de forma a avaliar a eficácia real da talidomida nestas doenças (Aboulafia, 2000; Almadi *et al.*, 2009; Fu *et al.*, 1998; Raufman e Lamps, 2001; Sharpstone *et al.*, 1997)

3. Doenças neoplásicas

i. Tumores hematológicos

i. Mieloma Múltiplo (MM)

O MM é um tipo de tumor hematológico que se caracteriza pela formação de plasmócitos malignos, que podem ser encontrados na medula óssea dos pacientes que sofrem desta doença. Estes plasmócitos malignos produzem normalmente apenas um tipo de imunoglobulinas, normalmente IgA ou IgG (Goldman, 2001). Os plasmócitos formam agregados na medula óssea, ao que se adiciona a formação de áreas de angiogénese e vascularização, para as quais são necessárias níveis elevados de bFGF e VEGF, que são então produzidos em excesso para sustentar o crescimento tumoral (Munshi *et al.*, 2000; Singhal *et al.*, 1999).

Devido à capacidade antiangiogénica da talidomida, bem como às suas propriedades imunomoduladoras e pró-apoptóticas, referidas a montante, estipulou-se que a talidomida providenciaria um possível tratamento para esta doença. Além disso, como referido no ponto 4.i.vi do capítulo **III**, a talidomida interfere com as moléculas de adesão e citocinas no microambiente da medula óssea, criando um ambiente desfavorável aos plasmócitos malignos (Raje e Anderson, 1999). Realizaram-se então vários estudos sobre a eficácia da talidomida em monoterapia, em associações com a dexametasona e associações com quimioterápicos, no tratamento desta doença, reunidos em tabelas dispostas nos Anexos K, L e M respetivamente.

Nos estudos recorrendo à talidomida em monoterapia verificou-se que entre 25 a 66% dos pacientes responderam ao tratamento, e que esta resposta pode ser contínua ou

haver recaídas. Com uma média de sobrevivência entre 20 e 48% e um período de 2 anos sem a manifestação de sintomas segundo Barlogie *et al.* (2001a), uma média de sobrevivência de 50% após um ano segundo Grosbois *et al.* (2001), e uma média de sobrevivência de 250 semanas com talidomida contra 210 semanas com quimioterapia apenas, e 240 semanas sem progressão da doença segundo Hus *et al.* (2001), está patente que a talidomida em monoterapia é eficaz e uma opção válida no tratamento do MM recém diagnosticado, avançado e refratário.

Não só a resposta ao tratamento com a associação talidomida + dexametasona é superior ao tratamento em monoterapia com dexametasona (Barlogie *et al.*, 2001c), como esta associação promove uma resposta melhor em relação ao tratamento em monoterapia com talidomida, vejam-se os intervalos de comparação: 25 a 66% (talidomida) vs 48 a 66% (talidomida + dexametasona). O limiar inferior está substancialmente mais elevado, estando subjacente também um aumento da sobrevivência dos pacientes. Ademais, a associação acima descrita afigura-se como eficaz no tratamento do MM recém diagnosticado, resistente e refratário, e útil como tratamento de consolidação, em pacientes com MM em remissão parcial, prolongando a sobrevida.

Verifica-se que a associação de talidomida com fármacos quimioterápicos providencia um intervalo de resposta com o limiar superior bastante elevado, 32 a 90%, comparativamente aos valores da talidomida e da associação talidomida + dexametasona, referidos acima. Das associações utilizadas, a utilização de ciclofosfamida, dexametasona e talidomida (CDT) afigura-se como a mais segura, sendo ainda eficaz no MM refratário. A associação de talidomida com melfalano e dexametasona é útil no MM refratário e com fraco prognóstico, e a associação de talidomida com dexametasona, cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida e etoposido (DT-PACE) é eficaz antes da transplantação autóloga. É de salientar, no entanto, a elevada toxicidade esperada por este tipo de associações, muitas vezes incapacitante, e por vezes até mortal. No estudo de Srkalovic *et al.* (2000), 87% dos pacientes desenvolveram leucopenia e 62% dos pacientes desenvolveram neutropenia no estudo de Coleman *et al.* (2000). No artigo de Munshi *et al.* (1999), 7% dos pacientes faleceram devido a efeitos secundários provocados pelos fármacos.

A talidomida foi aprovada em Maio de 2006, pela FDA para o tratamento do MM recém-diagnosticado, em associação com a dexametasona. Esta aprovação baseou-se num estudo de fase III, realizado pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), em que se verificaram alterações nos níveis de paraproteínas do soro e de proteínas monoclonais na urina em 63% dos pacientes (Rajkumar *et al.*, 2006). A talidomida é também eficaz em terapia de último recurso (Anagnostopoulos *et al.*, 2003; Glasmacher *et al.*, 2006; Tosi *et al.*, 2004), com eficácias em monoterapia na ordem dos 25 a 66% e em associações com dexametasona na ordem dos 48-66%. A associação talidomida com dexametasona afigura-se ainda como eficaz em casos recém-diagnosticados, resistentes e refratários, bem como em tratamentos de consolidação no MM em remissão parcial. Um estudo de Attal *et al.* (2006), corrobora o papel da talidomida na manutenção da remissão, aumentando em 14% os sobreviventes após 3 anos em comparação com um grupo sem tratamento de manutenção. As associações com quimioterápicos mostraram igualmente a sua eficácia nos ensaios acima descritos.

ii. Outros tumores hematológicos

Os estudos realizados por Almadi *et al.* (2009), Bauditz *et al.* (2004), e Szilagy e Ghali (2006), sobre as hemorragias decorrentes de angiodisplasias, já se encontram no ponto 2.v, pelo que não serão incluídos na tabela sobre a utilização da talidomida em outros cancros hematológicos, disposta em anexo, como anexo N. A talidomida demonstrou alguns benefícios no tratamento das mais variadas patologias hematológicas, com eficácias bastante significativas em alguns casos, mas o seu uso em monoterapia é limitado, devido não só à elevada toxicidade demonstrada, como a uma eficácia por vezes limitada. O seu potencial reside não num tratamento de primeira linha, mas na otimização da posologia e associação a outros fármacos, que são uma maisvalia, com resultados encorajadores, por vezes em doenças que até ao momento eram intratáveis ou dificilmente controladas. Para este efeito são necessários mais estudos, investigando não só as mais variadas associações com fármacos previamente indicados nas respetivas patologias, como também o tratamento em várias fases das doenças, visto que a susceptibilidade à talidomida varia em alguns estádios ou formas da doença em questão (Barosi *et al.*, 2001; Bouscary *et al.*, 2005; Coleman *et al.*, 2003; Lebrin *et al.*, 2010; Nomikou *et al.*, 2009; Steins *et al.*, 2002).

ii. Tumores sólidos

Os dados recolhidos sobre a aplicação da talidomida em outros cancros sólidos encontram-se dispostos em anexo, como anexo O. Os resultados demonstraram alguns benefícios da talidomida em patologias oncológicas sólidas como o cancro da próstata e sarcoma de Kaposi. Foi ainda constatado um baixo grau de eficácia no carcinoma colorretal e glioma maligno, com um grau ainda mais baixo no carcinoma das células renais. Não se verificou qualquer resposta objetiva no tratamento dos cancros do ovário, da mama e das células escamosas da cabeça e pescoço. Foram ainda relatados benefícios na doença de Hodgkin, leiomiossarcoma epitelióide, cancro das células pequenas do pulmão e carcinoma hepatocelular inoperável, embora sejam necessários estudos futuros para confirmar estes dados. A questão da elevada toxicidade impera a doses altas, limitando muitas vezes a eficácia, sendo que a resposta a este tipo de patologias reside nas associações com outros medicamentos. Um dado adicional reside na descoberta da eficácia da talidomida nos cuidados paliativos em doentes terminais, aumentando o conforto destes pacientes, muitas vezes privados de sono, tranquilidade e possibilidade de se alimentarem convenientemente. A talidomida melhorou estes tópicos, reduziu ainda a incidência de náuseas e de sudorese (Baidas *et al.*, 2000; Bruera *et al.*, 1999; Chen *et al.*, 2002; Dahut *et al.*, 2004; Eisen *et al.*, 2002; Fine *et al.*, 2003; Game *et al.*, 2001; Govindarajan, 2002; Kurstin, 2002; Lee *et al.*, 2002; Motzer *et al.*, 2002; Sòler *et al.*, 1996; Tseng *et al.*, 2001).

4. Outras doenças

Os estudos que incidiram na aplicação da talidomida em outras doenças estão compilados na tabela disposta em anexo, como anexo P. Foram reportados benefícios do uso da talidomida em caquexia associada ao VIH, e foram obtidos resultados bastante significativos em doenças como a tuberculose e a artrite reumatoide juvenil sistémica, e resultados encorajadores na distrofia simpático reflexa (Gori *et al.*, 2000; Klausner *et al.*, 1996; Lehman *et al.*, 2002; Rajkumar *et al.*, 2001b).

CAPÍTULO V. S.T.E.P.S. (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety)

Com a autorização pela FDA, em 1998, para a comercialização de talidomida para o tratamento das manifestações cutâneas do ENL e posteriormente, em 2006, para a utilização de talidomida em associação com a dexametasona para o tratamento de MM recémdiagnosticado, juntamente com a miríade de patologias e condições em que se verificam os benefícios clínicos da utilização de talidomida, bem como o acesso muitas vezes não controlado nos vários cantos do mundo (especialmente em países em desenvolvimento), a amplitude de acesso à talidomida torna-se cada vez maior, levando a uma consciencialização urgente da população exposta a este fármaco historicamente infame. Essa consciencialização baseia-se essencialmente no efeito mais severo da talidomida: a teratogenia. Com o propósito de evitar a exposição fetal em todos os pacientes que estejam a ser submetidos a tratamento com talidomida, a empresa Celgene, nos EUA, desenvolveu o programa STEPS, que significa *System for Thalidomide Education and Prescribing Safety* (Zeldis *et al.*, 1999).

A base do programa consiste em três passos: o controlo da prescrição, da dispensa e do uso da talidomida. Partindo de modelos pré-existentes para outros fármacos associados a teratogenia, como a isotretinoína e clozapina, com a otimização dos mesmos, e mediante a experiência adquirida, desenvolveu-se este programa, que, controla o acesso à talidomida, informa e educa os médicos prescritores, farmacêuticos e pacientes, e monitoriza o cumprimento da posologia e das regras estipuladas (Zeldis *et al.*, 1999).

O programa inicia o processo nos médicos prescritores, em que aqueles desta classe mais propícios a prescrever o fármaco recebem a informação necessária sobre o STEPS, embora outros interessados poderão candidatar-se. Os médicos interessados necessitam de se registar obrigatoriamente, pelo que receberão um cartão de registo e uma monografia sobre o tópico. Mediante aceitação, deverão comprometer-se a aconselhar pacientes sobre os benefícios e malefícios da talidomida, aconselhar sobre contraceção e testes de gravidez, submeter consentimentos informados dos pacientes à entidade reguladora, enviar à entidade reguladora uma parte do processo de monitorização aquando da prescrição, prescrever apenas uma quantidade de talidomida suficiente para

28 dias, bem como aconselhar os pacientes a devolver quaisquer quantidades de talidomida não utilizadas (Zeldis *et al.*, 1999).

A farmácia comunitária ou hospitalar são os pontos seguintes do programa e, para a dispensa de talidomida, estas necessitam igualmente de estar registadas. Além do membro mais graduado ser obrigado a informar o resto da equipa sobre as implicações do programa, o local de dispensa é obrigado a recolher o consentimento informado do paciente aquando da primeira dispensa e arquivá-lo, registar os pacientes elegíveis por fax ou telefone, não dispensar mais de 28 dias de tratamento de talidomida no caso de farmácia comunitária e não mais de 7 no caso de uma farmácia hospitalar, verificar o registo do paciente e registar subsequentes prescrições *on-line* ou telefonicamente, aceitar, armazenar, ou retornar à empresa Celgene o *stock* de talidomida excedente devolvido pelos pacientes, e informar todos os dispensadores elegíveis dos procedimentos de dispensa da talidomida (Zeldis *et al.*, 1999).



Figura 14: O Manual do STEPS (no lado esquerdo) e embalagem de THALOMID® (no lado direito), especialidade farmacêutica de talidomida desenvolvida pela Celgene, empresa que também desenvolveu o programa (Teixeira e Ferreira, 2005).

O último elo do sistema passa pelo próprio paciente, cujo registo necessita de ser completado pelo farmacêutico e enviado à empresa Celgene. Para esse fim, o paciente apresenta ao farmacêutico o consentimento informado do programa STEPS, assinado pelo paciente e pelo médico prescritor, bem como a respetiva prescrição do médico. No ato da prescrição é entregue ao paciente informação e vídeos sobre a talidomida e o

programa, panfletos sobre a teratogenia causada pela talidomida, escolhas contraceptivas e contraceção de emergência. O prescritor possui uma pasta única para cada paciente que, além dos materiais referidos acima, contém um cartão de registo para completar e enviar ao distribuidor, instruções ao próprio prescritor, e um formulário para referência a outro clínico sobre contraceção ou testes de gravidez. Neste ato, o prescritor só considerará elegível o paciente mediante o completo conhecimento de causa e compreensão dos riscos em questão, mediante a realização de um questionário: se o paciente não conseguir responder satisfatoriamente, o prescritor reverá os materiais com o paciente e reavaliará a elegibilidade do candidato. Neste ponto, o aconselhamento ao paciente é de extrema importância. Uma paciente feminina em idade fértil com possibilidade de engravidar, a não ser que explicitamente concorde que se absterá de relações sexuais com homens, que tenha realizado uma histerectomia, que seja pós-menopáusicas, ou que não tenha menstruado há pelo menos 24 meses consecutivos, e assim ser considerada incapaz de engravidar, terá de se submeter a duas formas fiáveis de contraceção. É neste ponto que entra o aconselhamento sobre contraceção, cuja tarefa o prescritor poderá delegar a outro clínico, utilizando o formulário incluído na pasta. As duas formas de contraceção simultânea deverão ser iniciadas 4 semanas antes do início do tratamento com talidomida, e continuadas 4 semanas após o término do mesmo. Além deste ponto, uma das formas de contraceção deverá ser altamente eficaz (DIU, preparação hormonal ou vasectomia do cônjuge), complementada com uma forma adicional, eficaz, como preservativo ou diafragma. Refira-se ainda que as pacientes femininas são ainda obrigadas a realizar testes de gravidez semanalmente, durante o primeiro mês de tratamento, e mensalmente após esse período, no caso de uma paciente com o ciclo menstrual regular. No caso do mesmo ser irregular, os testes deverão realizar-se a cada 2 semanas. Em ambos os casos, deverão ser realizados no consultório ou laboratório do prescritor. Se uma gravidez ocorrer durante o tratamento, este deverá ser imediatamente interrompido, e o prescritor e a paciente deverão discutir o caso e as suas implicações. No caso de pacientes masculinos, informação escrita e oral é entregue, e é obrigatório o uso de preservativos aquando de relações com mulheres férteis, pois desconhece-se se a talidomida poderá eventualmente ser transferida para o esperma, ou se a sua presença neste poderá causar malformações. Por último, os pacientes deverão comprometer-se a não doar sangue ou entregar talidomida a outra pessoa, independentemente da noção de utilidade que daí adviria, a mantê-la fora do

alcance das crianças, e a participar num projeto de farmacovigilância. Uma vez feito o registo com o farmacêutico, o prescriptor recebe informações mensalmente, e aquando da próxima consulta e prescrição com o paciente, ser-lhes-ão prestadas mais informações, mais conselhos, será realizado um teste de gravidez, será completado o projeto de farmacovigilância, e os pacientes receberão nova prescrição, numa quantidade de talidomida não superior ao tratamento para 28 dias (Zeldis *et al.*, 1999).

A monitorização de todo o programa baseia-se não só na farmacovigilância de cada paciente que, ao se comprometer a tal, providencia de uma forma confidencial o modo de contraceção usado e a patologia a ser tratada, como também na realização de questionários de seguimento mensais no caso de pacientes femininas e trimestrais no caso de pacientes masculinos. Todos estes dados são enviados à entidade reguladora que os cruza com os dados obtidos da dispensa de farmácias, semanalmente durante os primeiros 3 meses, e após esse período, mensalmente. O cruzamento de dados permite verificar se existem incongruências, pelo que se houver, tanto os prescritores como os pacientes serão contactados de forma a esclarecer o assunto. Além disso, as farmácias são sujeitas a auditorias externas de forma a verificar o cumprimento do programa de parte a parte. Por último, um comité especializado está incumbido de cumprir esta monitorização, reservando-se ao direito de reeducar qualquer parte envolvida, revogar algum registo em caso de incumprimento, ou recomendar mudanças ao programa, de forma a detetar possíveis falhas do mesmo e otimizá-lo, para que o seu objetivo máximo seja cumprido no maior grau possível, e a talidomida seja utilizada de forma segura, sem qualquer grau de exposição fetal (Zeldis *et al.*, 1999).

A talidomida foi introduzida no mercado português em Setembro de 2008 para o tratamento do MM, e a par do programa STEPS, a Celgene implementou um programa de prevenção de gravidez em Portugal, bem como nos outros estados membros da União Europeia. Este programa é denominado de Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene, e estipula que a empresa, bem como cada estado membro são responsáveis por fornecer material informativo e de apoio aos pacientes e profissionais de saúde de forma a garantir a consciencialização dos pacientes e as medidas de segurança necessárias. A Celgene será ainda responsável pela monitorização de forma a averiguar o correto uso da talidomida (European Medicines Agency, 2009).

CAPÍTULO VI. CONCLUSÃO

É certo que a talidomida representa um dos maiores desastres toxicológicos de sempre. É certo que a sua introdução nos anais da história não foi auspiciosa. É certo que mudou a vida de dezenas, se não centenas de milhares de pessoas, desde os trabalhadores da empresa farmacêutica suíça que produziu a molécula pela primeira vez e logo abandonou o projeto, às mentes curiosas que ouvem o nome pela primeira vez e investigam o tema, ou aos alunos que a estudam, quiçá novos investigadores prontos a desvendar mais uma faceta deste mistério. É certo que as vidas que mais se alteraram foram as vidas das vítimas da talidomida, com mais de 40.000 pessoas vítimas da neuropatia periférica e mais de 10.000 crianças vítimas dos efeitos teratogénicos da molécula. É certo que ainda não se conhece, pelo menos em toda a sua extensão, o mecanismo de ação da talidomida, de forma a justificar todas as atrocidades induzidas pela molécula, e assim evitá-las aquando do seu uso. Porque é certo que a talidomida se reavivou na comunidade científica e clínica, primeiro em Julho de 1998, aquando da autorização para o tratamento do ENL e, mais tarde, em 2006, aquando da autorização para o tratamento do MM recém-diagnosticado em associação com a dexametasona. É certo que mais de 150 ensaios clínicos decorrem neste momento, com o objetivo de, e tendo em conta as suas propriedades descobertas até então, obter uma resposta farmacológica em patologias incuráveis ou dificilmente controláveis. Porque é certo que a talidomida já demonstrou eficácia nas patologias mais variadas, conforme descrito ao longo do trabalho. Porque é certo que cada vez mais se conhece sobre a molécula, com novos dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos, conforme descrito ao longo do trabalho. E porque é certo que já foram desenvolvidos análogos da talidomida, sem alguns dos seus efeitos secundários, e com potências na ordem dos milhares de vezes superiores à da talidomida, e que mais análogos estão a ser desenvolvidos e usados em ensaios clínicos nas mais variadas patologias. Por tudo isto, a talidomida é uma fénix renascida das cinzas. Mas onde a talidomida falha, na alta toxicidade e limitada eficácia, espera-se que os seus análogos o não façam, e superem a molécula base. Porque mesmo quando se atingir o limite de aplicações clínicas para esta molécula, quando já existirem alternativas terapêuticas que tornem a talidomida obsoleta, ela terá repostado o seu nome na história, tratando milhares de pessoas com ENL e MM, bem como outras doenças, e quiçá levando ao desenvolvimento de análogos otimizados, de forma a aproveitar a

utilidade clínica e expurgar os efeitos pelos quais ficou famosa na segunda metade do século passado.

CAPÍTULO VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aboulafia, D. M. (2000). Inflammatory pseudotumor causing small bowel obstruction and mimicking lymphoma in a patient with AIDS: Clinical improvement after initiation of thalidomide treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 30(5), pp. 826-831.

Alexanian, R., *et al.* (2002). Consolidation therapy of multiple myeloma with thalidomide-dexamethasone after intensive chemotherapy. *Annals of Oncology*, 13(7), pp. 1116-1119.

Allen, F. H., Trotter, J. (1970). Crystal and Molecular Structure of Thalidomide, N-(α -Glutarimido)-phthalimide. *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic*, pp. 1073-1079.

Almadi, M., *et al.* (2009). Recurrent obscure gastrointestinal bleeding: dilemmas and success with pharmacological therapies. Case series and review. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 23(9), pp. 625-631.

Amato, R. J. (2003). Thalidomide therapy for renal cell carcinoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 46 (Suppl), pp. S59-S65.

Ambrus, J. L., *et al.* (2000). Study of antiangiogenic agents with possible therapeutics applications in neoplastic disorders and macular degeneration. *Journal of Medicine*, 31(5-6), pp. 278-282.

Anagnostopoulos, A., *et al.* (2003). Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 121(5), pp. 768-771.

Ando, Y., Fuse, E., Figg, W. D. (2002). Thalidomide Metabolism by the CYP2C Subfamily. *Clinical Cancer Research*, 8(6), pp. 1964-1973.

Anónimo. (1985). THALIDOMIDE IN DERMATOLOGY AND LEPROSY. *The Lancet*, 326(8446), pp. 80-81.

Aractingi, S., Chosidow, O. (1998). Cutaneous graft-versus-host disease. *Archives of Dermatology*, 134(5), pp. 602-612.

Araújo, F. A., *et al.* (2011). Development and characterization of parenteral nanoemulsions containing thalidomide. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42(3), pp.238-245.

Arora, M., *et al.* (2001). Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 7(5), pp. 265-273.

Arrese, J. E., *et al.* (2001). Effectors of inflammation in actinic prurigo. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 44(6), pp. 957-961.

Atra, E., Sato, E. I. (1993). Treatment of the cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 11(5), pp. 487-493.

Attal, M., *et al.* (2006). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*, 108(10), pp. 3289–3294.

Bahmer, F. A., Zaun, H., Luszpinzki, P. (1982). Thalidomide treatment of recurrent erythema multiforme. *Acta Dermato-Venereologia*, 62(5), pp. 449-450.

Baidas, S. M., *et al.* (2000). Phase II evaluation of thalidomide in patients with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 18(14), pp. 2710-2717.

Barba-Rubio, J., Franco-Gonzalez, F. (1977). Fixed lupus erythematosus (its treatment with thalidomide). *Medicina Cutánea Ibero-Latina-Americana*, 5(4), pp. 279-285.

Bariol, C., *et al.* (2002). Early studies on the safety and efficacy of thalidomide for symptomatic inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 17(2), pp. 135-139.

Barlogie, B., *et al.* (2001). Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*, 98(2), pp. 492-494. (a)

Barlogie, B., Tricot, G., Anaissie, E. (2001). Thalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Seminars on Oncology*, 28(6), pp. 577-582. (b)

Barlogie, B., *et al.* (2001). Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Seminars in Hematology*, 38(3), pp. 250-259. (c)

Barosi, G., *et al.* (2001). Safety and efficacy of thalidomide in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *British Journal of Haematology*, 114(1), pp. 78-83.

Barriere, H. (1983). Sarcoïdes cutanées. Traitement par la thalidomide. *La Presse Medicale*, 12, p. 963.

Bauditz, J., *et al.* (2004). Thalidomide for treatment of severe intestinal bleeding. *Gut*, 53(4), pp. 609-612.

Bauditz, J., Wedel, S., Lochs, H. (2002). Thalidomide reduces tumor necrosis factor alfa and interleukin 12 production in patients with chronic active Chron's disease. *Gut*, 50(2), pp. 196-200.

Baughman, R. P., *et al.* (2002). Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest*, 122(1), pp. 227-232.

Beckmann, R., Kampf, H. H. (1961). Zur quantitativen Bestimmung und zum qualitativen Nachweis von N-Phthalylglutaminsäure-imid (Thalidomid). *Arzneimittel-Forschung*, 11, pp. 45-47.

Bennett, C. L., *et al.* (2002). Thalidomide-associated deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The American Journal of Medicine*, 113(7), pp. 603-606.

Bensaid, P., *et al.* (1992). Langerhans-cell histiocytosis in the adult: regressive parotid involvement following thalidomide therapy. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 119(4), pp. 281-283.

Bertolini, F., *et al.* (2001). Thalidomide in multiple myeloma, myelodysplastic syndromes and histiocytosis. Analysis of clinical results and of surrogate angiogenesis markers. *Annals of Oncology*, 12(7), pp. 987-990.

Bielsa, I., *et al.* (1994). Erythroderma due to thalidomide: report of two cases. *Dermatology*, 189(2), pp. 179-181.

Bladé, J., *et al.* (2001). Thalidomide in refractory and relapsing multiple myeloma. *Seminars in Oncology*, 28(6), pp. 588-592.

Borges, L. G., Fröhlich, P. E. (2003). TALIDOMIDA – NOVAS PERSPECTIVAS PARA UTILIZAÇÃO COMO ANTIINFLAMATÓRIO, IMUNOSSUPRESSOR E ANTIANGIOGÊNICO. *Revista da associação Médica Brasileira*, 49(1), pp. 96-102.

Boughton, B. J., *et al.* (1995). High-Performance Liquid Chromatographic Assay of Plasma Thalidomide: Stabilization of Specimens and Determination of a Tentative Therapeutic Range for Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Annals of Clinical Biochemistry*, 32 (Pt 1), pp. 79-83.

Bouscary, D., *et al.* (2005). A non-randomized dose-escalating phase II study of thalidomide for the treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndromes: the

Thal-SMD-2000 trial of the Groupe Français des Myélodysplasies. *British Journal of Haematology*, 131(5), pp. 609-618.

Bowers, P. W., Powell, R. J. (1983). Effect of thalidomide on orogenital ulceration. *British Medical Journal*, 287(6395), pp. 799-800.

Boyd, A. S., King, L. E. Jr. (2002). Thalidomide-induced remission of lichen planopilaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 47(6), pp. 967-968.

Browne, P. V., *et al.* (2000). Response to thalidomide therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*, 26(8), pp. 865-869.

Browne, S. G. (1963). Erythema nodosum in leprosy. *Journal of Chronic Diseases*, 16, pp. 23-30.

Bruera, E., *et al.* (1999). Thalidomide in patients with cachexia due to terminal cancer: preliminary report. *Annals of Oncology*, 10(7), pp. 857-859.

Buckley, C., Sarkany, I., Bayomi, A. H. (1990). Pyoderma gangrenosum with severe pharyngeal ulceration. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 83(9), pp. 590-591.

Buno, I. J., *et al.* (1998). Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alfa, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Archives of Dermatology*, 134(7), pp. 827-831.

Calman, C. D., Meara, R. H. (1977). Actinic prurigo (Hutchinson's summer prurigo). *Clinical and Experimental Dermatology*, 2(4), pp. 365-372.

Camisa, C., Popovsky, J. L. (2000). Effective treatment of oral erosive lichen planus with thalidomide. *Archives of Dermatology*, 136(12), pp. 1442-1443.

Canepa, L., *et al.* (2001). Thalidomide in agnogenic and secondary myelofibrosis. *British Journal of Haematology*, 115(2), pp. 313-315.

Carlesimo, M., *et al.* (1995). Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 32(5), pp. 866-869.

Chao, N. J., *et al.* (1996). Paradoxical effect of thalidomide prophylaxis on chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2(2), pp. 86-92.

Chaulet, C., *et al.* (2011). Design, synthesis and biological evaluation of new thalidomide analogues as TNF- α and IL-6 production inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(3), pp. 1019-1022.

Chen, C. S., *et al.* (2002). A pilot study of celecoxib combined with escalating doses of thalidomide for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *American Society of Clinical Oncology*, 21, p. 134b.

Chen, T. L., *et al.* (1989). Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metabolism and Disposition*, 17(4), pp. 402-405.

Cherouati, K., *et al.* (1996). Treatment by thalidomide of chronic multiforme erythema: its recurrent and continuous variants. A retrospective study of 26 patients. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 123(6-7), pp. 375-377.

Chung, F., *et al.* (2004). Thalidomide pharmacokinetics and metabolite formation in mice, rabbits, and multiple myeloma patients. *Clinical Cancer Research*, 10(17), pp. 5949-5956.

Ciepluch, H., Baran, W., Hellmann, A. (2002). Combination of pamidronate and thalidomide in the therapy of treatment-resistant multiple myeloma. *Medical Science Monitor*, 8(4), pp. P131-P136

Clarke, T. E., *et al.*, (2001). Thalomid (thalidomide) capsules: a review of the first 18 months of spontaneous post-marketing adverse event surveillance, including off-label prescribing. *Drug Safety*, 24(2), pp. 87-117.

Coleman, M., *et al.* (2000). Non-myelosuppressive therapy with BLT-D (Biaxin[®], low dose thalidomide and dexamethasone) is highly active in Waldenstrom's macroglobulinemia and myeloma. *Blood*, 96, p. 167a.

Coleman, M., *et al.* (2003). Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with clarithromycin, low-dose thalidomide, and dexamethasone. *Seminars in Oncology*, 30(2), pp. 270-274.

Cummins, D. L., Gaspari, A. A. (2004). Photoprotection by thalidomide in patients with chronic cutaneous and systemic lupus erythematosus: discordant effects on minimal erythema dose and sunburn cell formation. *The British Journal of Dermatology*, 151(2), pp. 458-464.

Dahut, W. L., *et al.* (2004). Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(13), pp. 2532-2539.

Daliani, D. D., *et al.* (2002). A pilot study of thalidomide in patients with progressive metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*, 95(4), pp. 758-765.

Dallafior, S., *et al.* (1995). Successful treatment of a case of cutaneous Langerhans cell granulomatosis with 2-chlorodeoxy-adenosine and thalidomide. *Der Hautarzt*, 46(8), pp. 553-560.

de Medeiros, B. C., *et al.* (2000). Kaposi's sarcoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Acta Haematologica*, 104(2-3), pp. 115-118.

de Wazières, B., *et al.* (1999). Treatment of recurrent ulceration with low doses of thalidomide. *La Revue de médecine interne*, 20(7), pp. 567-570.

Deaner, P. (1998). Thalidomide for distressing night sweats in advanced malignant disease. *Palliative Medicine*, 12(3), pp. 208-209.

Dereure, O., Basset-Sequin, N., Guilhou, J. J. (1996). Erosive lichen planus: dramatic response to thalidomide. *Archives of dermatology*, 132(11), pp. 1392-1393.

Desay, A. A., *et al.* (2002). A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil and daily thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*, 95(8), pp. 1629-1636.

Dimopoulos, M. A., *et al.* (2001). Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Annals of Oncology*, 12(7), pp. 991-995. (a)

Dimopoulos, M., *et al.* (2001). Oral hyperfractionated cyclophosphamide and intermittent thalidomide-dexametasone for previously treated patients with multiple myeloma. *Blood*, 98, p. 164a. (b)

Dimopoulos, M. A., *et al.* (2001). Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with thalidomide. *Journal of Clinical Oncology*, 19(16), pp. 3596-3601. (c)

Dimopoulos, M. A., *et al.* (2003). Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with single-agent thalidomide or with the combination of clarithromycin, thalidomide and dexamethasone. *Seminars in Oncology*, 30(2), pp. 265-269.

Diz Dios, P., *et al.* (2000). Thalidomide for the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-associated refractory oral ulcers. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 126(1), pp. 89-92.

Dobson, C. M., Parslew, R. A. (2003). Exacerbation of psoriasis by thalidomide in Behçet's syndrome. *The British Journal of Dermatology*, 149(2), pp. 432-433.

Drake, M. J., *et al.* (2003). An open-label phase II study of low-dose thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *British Journal of Cancer*, 88(6), pp. 822-827.

Dredge, K., *et al.* (2005). Orally administered lenalidomide (CC-5013) is anti-angiogenic in vivo and inhibits endothelial cell migration and Akt phosphorylation in vitro. *Microvascular Research*, 69(1-2), pp. 56-63.

Ehrenpreis, E. D., *et al.* (1999). Thalidomide therapy for patients with refractory Chron's disease: an open-label trial. *Gastroenterology*, 117(6), pp. 1271-1277.

Eisen, D., Lynch, D. P. (2001). Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. *Cutis*, 68(3), pp. 201-206.

Eisen, T. G. (2000). Thalidomide in solid tumors: the London experience. *Oncology (Williston Park)*, 14(12 Suppl 13), pp. 17-20.

Eisen, T., *et al.* (2000). Continuous low dose thalidomide: a phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer. *British Journal of Cancer*, 82(4), pp. 812-817.

Eisman, S., Orteu, C. H. (2004). Recalcitrant erosive flexural lichen planus: successful treatment with a combination of thalidomide and 0,1% tacrolimus. *Clinical and Experimental Dermatology*, 29(3), pp. 268-270.

Elliott, M. A., *et al.* (2002). Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *British Journal of Haematology*, 117(2), pp. 288-296.

Engeser, P., Klimm, H. D. (1999). Therapy of recurrent exudative erythema multiforme: Effectiveness of thalidomide-report of a case. *Fortschritte der Medizin*, 117(13), pp. 39-40.

Eriksson, T., *et al.* (1995). Stereospecific determination, chiral inversion in vitro and pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide. *Chirality*, 7(1), pp. 44-52.

Eriksson, T., *et al.* (1998). Enantiomers of thalidomide: Blood Distribution and the Influence of Serum Albumin on Chiral Inversion and Hydrolysis. *Chirality*, 10(3), pp. 223-228. (a)

Eriksson, T., *et al.* (1998). Hydroxylated metabolites of thalidomide: formation in-vitro and in-vivo in man. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 50(12), pp. 1409-1416. (b)

Eriksson, T., *et al.* (2000). Low bioavailability of rectally administered thalidomide. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 57(17), pp. 1607-1610. (a)

Eriksson, T., *et al.* (2000). Intravenous formulations of the enantiomers of thalidomide: pharmacokinetic and initial pharmacodynamic characterization in man. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 52(7), pp. 807-817. (b)

Eriksson, T., Björkman, S., Höglund, P. (2001). Clinical Pharmacology of Thalidomide. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 57(5), pp. 365-376.

Erkoç, S., Erkoç, F. (2004). Quantum chemical investigation of thalidomide molecule. *Journal of Molecular Structure*, 719(1-3), pp. 1-5.

Escudier, B., *et al.* (2002). Phase II trial of thalidomide in renal-cell carcinoma. *Annals of Oncology*, 13(7), pp. 1029-1035.

Estines, O., *et al.* (2001). Sarcoidosis: thalidomide treatment in ten patients. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 128(5), pp. 611-613.

European Medicines Agency. (2009). *RELATÓRIO PÚBLICO EUROPEU DE AVALIAÇÃO (EPAR) THALIDOMIDE CELGENE. Resumo do EPAR destinado ao público*. Londres, European Medicines Agency.

Facchini, S., *et al.* (2001). Efficacy of long-term treatment with thalidomide in children and young adults with Chron disease: Preliminary results. *Journal of Pedriatric Gastroenterology and Nutrition*, 32(2), pp. 178-181.

Farrel, A. M., *et al.* (1998). Pyoderma gangrenosum of the penis. *The British Journal of Dermatology*, 138(2), pp. 337-340.

Federman, G. L., Federman, D. G. (2000). Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with thalidomide. *Mayo Clinic Proceedings*, 75(8), pp. 842-844.

Ferrandiz, C., *et al.* (1997). Sequential combined therapy with thalidomide and narrow-band (TL01) UVB in the treatment of prurigo nodularis. *Dermatology*, 195(4), pp. 359-361.

Fife, K., *et al.* (1998). Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma and correlation with HHV8 titre. *International Journal of STD & AIDS*, 9(12), pp. 751-755.

Figg, W. D., *et al.* (1999). Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88(1), pp. 121-125.

Figg, W. D., *et al.* (2001). A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clinical Cancer Research*, 7(7), pp. 1888-1893. (a)

Figg, W. D., *et al.* (2001). A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Seminars in Oncology*, 28(4 Suppl 15), pp. 62-66. (b)

Fine, H. A., *et al.* (2000). Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *Journal of Clinical Oncology*, 18(4), pp. 708-715.

Fine, H. A., *et al.* (2003). Phase II trial of thalidomide and carmustine for patients with recurrent high-grade gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 21(12), pp. 2299-2304.

Franks, M. E., Macpherson, G. R., Figg, W. D. (2004). Thalidomide. *Lancet*, 363(9423), pp.1802-1811.

Fu, C. S., Contreas, C. N., LaRiviere, M. J. (1998). Successful treatment of idiopathic colitis and proctitis using thalidomide in persons infected with human immunodeficiency virus. *AIDS Patient Care and STDS*, 12(12), pp. 903-906.

Game, M., *et al.* (2001). Thalidomide and low dose vinblastine as palliative therapy for patients relapsing after autotransplant for Hodgkin's disease (HD) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Blood*, 98, p. 365b.

García-Sanz, R., *et al.* (2002). The combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma. *The Hematology Journal*, 3(1), pp. 43-48.

Gardner-Medwin, J. M., Smith, N. J., Powell, R. J. (1994). 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 53(12), pp. 828-832.

George, S. J., Hsu, S. (2001). Lichen planopilaris treated with thalidomide. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(6), pp. 965-966.

Gerlach, B., *et al.* (1998). Langerhans cell histiocytosis in the elderly. *Der Hautarzt*, 49(1), pp. 23-30.

Glasmacher, A., *et al.* (2006). A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 132(5), pp. 584–593.

Gnassia, A. M., Gnassia, R. T., Bonvalet, D. (1987). Histiocytose X avec ‘granulome eosinophile vulvaire’: effet spectaculaire de la thalidomide. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 114, pp. 1387-1389.

Goldman, D. A. (2001). Thalidomide use: past history and current implications for practice. *Oncology Nursing Forum*, 28(3), pp. 471-479.

Goosen, C., *et al.* (2002). Physicochemical Characterization and Solubility Analysis of Thalidomide and Its N-Alkyl Analogs. *Pharmaceutical Research*, 19(1), pp. 13-19.

Gori, A., *et al.* (2000). Clinical and immunological benefit of adjuvant therapy with thalidomide in the treatment of tuberculosis disease. *AIDS*, 14(12), pp. 1859-1861.

Govindarajan, R. (2002). Irinotecan/thalidomide in metastatic colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*, 16(4 Suppl 3), pp. 23-26.

Govindarajan, R., *et al.* (2000). Effect of thalidomide on gastrointestinal toxic effects of irinotecan. *Lancet*, 356(9229), pp. 566-567.

Govindarajan, R. S. A., *et al.* (2003). Irinotecan and thalidomide prolong disease free and overall survival in 5FU refractory metastatic colorectal cancer. *American Society of Clinical Oncology*, 22, p. 247a.

Grabstald, H., Golbey, R. (1965). CLINICAL EXPERIENCES WITH THALIDOMIDE IN PATIENTS WITH CANCER. *Clinical Pharmacology and Therapy*, 6, pp. 298-302.

Green, J. N., Benson, B. C. (1961). THE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF THALIDOMIDE IN BODY FLUIDS. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 13(S1), pp. 117T-121T.

Grinspan, D. (1985). Significant response of oral aphthosis to thalidomide treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 12(1 Pt 1), pp. 85-90.

Grinspan, D., Blanco, G. F., Agüero, S. (1989). Treatment of aphthae with thalidomide. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 20(6), pp. 1060-1063.

Grosbois, B., *et al.* (2001). Thalidomide (Thal) in the treatment of advanced multiple myeloma (MM). A prospective study of 120 patients. *Blood*, 98, p. 163a.

Grosshans, E., Illy, G. (1984). Thalidomide therapy for inflammatory dermatoses. *International Journal of Dermatology*, 23(9), pp. 598-602.

Grünenthal Group. [Em linha]. Disponível em <http://www.grunenthal.com/grt-web/Grunenthal_Group/115100044.jsp>. [Consultado em 14/05/2013].

Guillaume, J. C., *et al.* (1995). Crossover study of thalidomide vs placebo in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Archives of Dermatology*, 131(9), pp. 1032-1035.

Gunzler, V. (1992). Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) patients: a review of safety considerations. *Drug Safety*, 7(2), pp. 116-134.

Gupta, D., *et al.* (2001). Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia*, 15(12), pp. 1950-1961.

Gutheil, J., Finucane, D. (2000). Thalidomide therapy in refractory solid tumour patients. *British Journal of Haematology*, 110(3), p. 754.

Hamuryudan, V., *et al.* (1998). Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*, 128(6), pp. 443-450.

Hamza, M. H. (1986). Treatment of Behçet's disease with thalidomide. *Clinical Rheumatology*, 5(3), pp. 365-371.

Hasper, M. F. (1983). Chronic cutaneous lupus erythematosus. Thalidomide treatment of 11 patients. *Archives of Dermatology*, 119(10), pp. 812-815.

Hasper, M. F., Klokke, A. H. (1982). Thalidomide in the treatment of chronic discoid lupus erythematosus. *Acta dermato-venereologica*, 62(4), pp. 321-324.

Hastings, R. C., *et al.* (1970). Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum: with a note on selected laboratory abnormalities in erythema nodosum leprosum. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 11(4), pp. 481-487.

Hecker, M. S., Lebwohl, M. G. (1998). Recalcitrant pyoderma gangrenosum: treatment with thalidomide. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 38(3), pp. 490-491.

Heney, D., *et al.* (1991). Thalidomide treatment for chronic graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology*, 78(1), pp. 23-27.

Hideshima, T., *et al.* (2000). Thalidomide and its analogues overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood*, 96(9), pp. 2943-2950.

Housman, T. S., *et al.* (2003). Low-dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus. *Archives of Dermatology*, 139(1), pp. 50-54.

Hus, M., *et al.* (2001). Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients. *Haematologica*, 86(4), pp. 404-408.

Hwu, W. J. (2000). New approaches in the treatment of metastatic melanoma: thalidomide and temozolomide. *Oncology*, 14(12 Suppl 13), pp. 25-28.

Hwu, W. J., *et al.* (2001). Treatment of metastatic melanoma in the brain with temozolomide and thalidomide. *The Lancet Oncology*, 2(10), pp. 634-635.

Hwu, W. J., *et al.* (2002). Temozolomide plus thalidomide in patients with advanced melanomas: results of a dose-finding trial. *Journal of Clinical Oncology*, 20(11), pp. 2610-2615.

Ito, T., Handa, H. (2012). Deciphering the mystery of thalidomide teratogenicity. *Congenital Anomalies*, 52(1), pp. 1-7.

Iyer, C. G., *et al.* (1971). WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bulletin of World Health Organization*, 45(6), pp. 719-732.

Jacobson, J. M., *et al.* (1997). Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*, 336(21), pp. 1487-1493.

Jacobson, J. M., *et al.* (1999). Thalidomide for the treatment of esophageal aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *Journal of Infectious Diseases*, 180(1), pp. 61-67.

Jacobson, J. M., *et al.* (2001). Thalidomide in low intermittent doses does not prevent recurrence of human immunodeficiency virus-related aphthous ulcers. *The Journal of Infectious Diseases*, 183(2), pp. 343-346.

Jenkins, J. S., *et al.* (1984). Thalidomide in severe orogenital ulceration. *The Lancet*, 324(8417), pp. 1424-1426.

Jin, X., *et al.* (2013). Thalidomide: features and potential significance in oral precancerous conditions and oral cancer. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 42(5), pp.355-362.

Johnke, H., Zachariae, H. (1993). Thalidomide treatment of prurigo nodularis. *Ugeskrift for laeger*, 155(38), pp. 3028-3030.

Jorizzo, J. L., Schmalsteig, F. C., Solomon, A. R. (1986). Thalidomide effects on Behçet's syndrome and pustular vasculitis. *Archives of Internal Medicine*, 146(5), pp. 878-881.

Jouanique, C., *et al.* (2004). Thalidomide is ineffective in the treatment of lichen planopilaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 51(3), pp. 480-481.

Juliusson, G., *et al.* (2000). Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *British Journal of Hematology*, 109(1), pp. 89-96.

Kane, S., Stone, L. J., Ehrenpreis, E. (2002). Thalidomide as "salvage" therapy for patients with delayed hypersensitivity response to infliximab: a case series. *Journal of Clinic Gastroenterology*, 35(2), pp. 149-150.

Kaplan, G., *et al.* (2000). Thalidomide for the treatment of AIDS-associated wasting. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 16(14), pp. 1345-1355.

Kari, J. A., *et al.* (2001). Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology*, 40(8), pp. 933-938.

Klausner, J. D., *et al.* (1996). The effect of thalidomide on the pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 and M. tuberculosis infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 11(3), pp. 247-257.

Klausner, J. D., Kaplan, G., Haslett, P. A. (1999). Thalidomide in toxic epidermal necrolysis. *The Lancet*, 353(9149), p. 324.

Kneller, A., *et al.* (2000). Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients - the revival of an old drug. *British Journal of Haematology*, 108(2), pp. 391-393.

Knop, J., *et al.* (1983). Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic of discoid lupus erythematosus. *The British Journal of Dermatology*, 108(4), pp. 461-466.

Koc, S., *et al.* (2000). Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 96(12), pp. 3995-3996.

Koch, H. P. (1985). Thalidomide and congeners as anti-inflammatory agents. *Progress in Medicinal Chemistry*, 22, pp. 165-242.

Kurstin, R. (2002). Using thalidomide in a patient with epithelioid leiomyosarcoma and Osler-Weber-Rendu disease. *Oncology (Williston Park)*, 16(1), pp. 21-24.

Kyriakis, K. P., Kontochristopoulos, G. J., Panteleos, D. N. (2000). Experience with low-dose thalidomide therapy in chronic discoid lupus erythematosus. *International Journal of Dermatology*, 39(3), pp. 218-222.

Kyriakou, C., *et al.* (2005). Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well-tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 129(6), pp. 763-770.

Lair, G., *et al.* (1998). Langerhans histiocytosis in adults: cutaneous and mucous lesion regression after treatment with thalidomide. *La Revue de Médecine Interne*, 19(3), pp. 196-198.

Lebrin, F., *et al.* (2010). Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nature Medicine*, 16(4), pp. 420-428.

Lee, C. K., *et al.* (2003). DTPACE: An effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 21(14), pp. 2732–2739.

Lee, S. M., *et al.* (2002). A Phase II study of carboplatin/etoposide with thalidomide in small cell lung cancer (SCLC). *American Society of Clinical Oncology*, 21, p. 313a.

Lehman, T. J., Striegel, K. H., Onel, K. B. (2002). Thalidomide therapy for recalcitrant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of Pediatrics*, 140(1), pp. 125-127.

Lin, A. Y., *et al.* (2002). Phase II study of thalidomide in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *American Society of Clinical Oncology*, 21, p. 97b.

Little, R. F., *et al.* (2000). Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 18(13), pp. 2593-2602.

Locker, D., Superstine, E., Sulman, F.G. (1971). The mechanism of the push and pull principle VIII: endocrine effects of thalidomide and its analogues. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 194(1), pp. 39-55.

Londano, F. (1973). Thalidomide in the treatment of actinic prurigo. *International Journal of Dermatology*, 12(5), pp. 326-328.

Lovell, C. R., *et al.* (1983). Thalidomide in actinic prurigo. *British Journal of Dermatology*, 108(4), pp. 467-471.

Macario-Barrel, A., Balguerie, X., Joly, P. (2003). Treatment of erosive oral lichen planus with thalidomide. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 130(12 Pt 1), pp. 1109-1112.

Macpherson, G. R., *et al.* (2003). Current status of thalidomide and its role in the treatment of metastatic prostate cancer. *Clinical reviews in Oncology/Hematology*, 46(Suppl), pp. S49-S57.

Marx, G. M., *et al.* (2001). Phase II study of thalidomide in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Neuro-Oncology*, 54(1), pp. 31-38.

Mascaro, J. M., Lecha, M., Torras, H. (1979). Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic, and giant mucocutaneous aphthae and aphthosis. *Archives of Dermatology*, 115(5), pp. 636-637.

Matthews, S. J., McCoy, C. (2003). Thalidomide: a review of approved and investigational uses. *Clinical Therapeutics*, 25(2), pp. 342-395.

Maurer, T., Poncelet, A., Berger, T. (2004). Thalidomide treatment for prurigo nodularis in human immunodeficiency virus-infected subjects: efficacy and risk of neuropathy. *Archives of Dermatology*, 140(7), pp. 845-849.

Melchert, M., List, A. (2007). The thalidomide saga. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(7-8), pp. 1489-1499.

Mellin, G. W., Katzenstein, M. (1962). The saga of thalidomide (concluded): neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital abnormalities. *New England Journal of Medicine*, 267, pp. 1238-1244.

Meunier, L., *et al.* (1995). Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis: remission with thalidomide treatment. *The British Journal of Dermatology*, 132(1), p. 168.

Mileshkin, L., *et al.* (2003). Multicenter phase 2 trial of thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: adverse prognostic impact of advanced age. *Blood*, 102(1), pp. 69-77.

Minor, D. R., *et al.* (2002). A phase II study of thalidomide in advanced metastatic renal cell carcinoma. *Investigational New Drugs*, 20(4), pp. 389-393.

Misery, L., *et al.* (1993). Remission of Langerhans cell histiocytosis with thalidomide treatment. *Clinical and Experimental Dermatology*, 18(5), p. 487.

Myamoto, S., *et al.* (1995). Integrin function: Molecular hierarchies of cytoskeletal and signaling molecules, *The Journal of Cell Biology*, 131(3), pp. 791-805.

Moehler, T. M., *et al.* (2001). Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood*, 98(13), pp. 3846-3848.

Moisson, Y., *et al.* (1992). Thalidomide for recurrent erythema multiforme. *The British Journal of Dermatology*, 126(1), pp. 92-93.

Moreno-Aspitia, A., *et al.* (2006). Thalidomide therapy in adult patients with myelodysplastic syndrome. A North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer*, 107(4), pp. 767-772.

Motzer, R. J., *et al.* (2002). Phase II trial of thalidomide for patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 20(1), pp. 302-306.

Moulin, G., *et al.* (1983). Treatment of Jessner-Kanof disease with thalidomide. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 110(8), pp. 611-614.

Munro, C. S., Cox, N. H. (1988). Pyoderma gangrenosum associated with Behçet's syndrome-response to thalidomide. *Clinical and Experimental Dermatology*, 13(6), pp. 408-410.

Munshi, N., Desikan, K., Barlogie, B. (2000). Clinical experience with thalidomide in multiple mieloma: Phase II trial results in refractory disease and ongoing studies. *Seminars in Hematology*, 37(3), pp. 15-21.

Munshi, N., *et al.* (1999). Chemoangiotherapy with DT-PACE for previously treated multiple myeloma. *Blood*, 94, p. 123a.

Naafs, B., Faber, W. R. (1985). Thalidomide therapy: an open trial. *International Journal of Dermatology*, 24(2), pp. 131-134.

Nasca, M. R., *et al.* (1999). Thalidomide increases human keratinocyte migration and proliferation. *The Journal of Investigative Dermatology*, 113(5), pp. 720-724.

Nathan, P. D., Gore, M. E., Eisen, T. G. (2002). Unexpected Toxicity of Combination Thalidomide and Interferon Alfa-2a Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 20(5), pp. 1429-1430.

Neben, K., *et al.* (2001). High plasma basic fibroblast growth factor concentration is associated with response to thalidomide in progressive multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*, 7(9), pp. 2675-2681.

Nguyen, Y. T., *et al.* (2004). Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 50(2), pp. 235-241.

Nomikou, E., *et al.* (2009) Type IIb von Willebrand disease with angiodysplasias and refractory gastrointestinal bleeding successfully treated with thalidomide. *Haemophilia*, 15(6), pp, 1340-1342.

Noormohamed, F. H., *et al.* (1999). Pharmacokinetics and hemodynamic effects of single oral doses of thalidomide in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 15(12), pp. 1047-1052.

Offidani, M., *et al.* (2001). Thalidomide plus melphalan in relapsed-refractory multiple myeloma. *Blood*, 98, p. 311b.

Oliver, S. J., *et al.* (2002). Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. *Clinical immunology*, 102(3), pp. 225-236.

Oliver, S. J., Moreira, A., Kaplan, G. (2000). Immune stimulation in scleroderma patients treated with thalidomide. *Clinical immunology*, 97(2), pp. 109-120.

Ordi-Ros, J., *et al.* (2000). Thalidomide in the treatment of cutaneous lupus refractory to conventional therapy. *The Journal of Rheumatology*, 27(6), pp. 1429-1433.

Padula, A., *et al.* (2004). Isolated vulvar Langerhans cell histiocytosis: report of two cases. *International Journal of Gynecological Pathology*, 23(3), pp. 278-283.

Palumbo, A., *et al.* (2001). Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica*, 86(4), pp. 399-403. (a)

Palumbo, A., *et al.* (2001). Low-dose thalidomide and dexamethasone are as effective as oral melphalan and prednisone in refractory and relapsed myeloma. *Blood*, 86, pp. 399-403. (b)

Parker, P. M., *et al.* (1995). Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 86(9), pp. 3604-3609.

Passeron, T., *et al.* (2001). Thalidomide-induced amenorrhoea: two cases. *The British Journal of Dermatology*, 144(6), pp. 1292-1293.

Paterson, D. L., *et al.* (1995). Thalidomide as treatment of refractory aphthous ulceration related to human immunodeficiency virus infection. *Clinical Infectious Diseases*, 20(2), pp. 250-254.

Pawlak, W. Z., Legha, S. S. (2004). Phase II study of thalidomide in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Research*, 14(1), pp. 57-62.

Perez-Alfonzo, R., *et al.* (1987). Generalized lichen planus with erosive lesions of the penis, treated with thalidomide. Report of a case and review of the literature. *Medicina Cutánea Ibero-Latino Americana*, 15(4), pp. 321-326.

Piccaluga, P. P., *et al.* (2002). Clinical efficacy and antiangiogenic activity of thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia. A pilot study. *Leukemia*, 16(9), pp. 1609-1614. (a)

Piccaluga, P. P., *et al.* (2002). Efficacy of thalidomide in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 87(3), p. ELT18. (b)

Pinto, J. S., *et al.* (1990). Erythema multiforme associated with autoreactivity to 17 alpha-hydroxyprogesterone. *Dermatologica*, 180(3), pp. 146-150.

Piscitelli, S. C., *et al.* (1997). Single-dose pharmacokinetics of thalidomide in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(12), pp. 2797-2799.

Porter, S. R., Jorge, J. Jr. (2002). Thalidomide: a role in oral oncology? *Oral Oncology*, 38(6), pp. 527-531.

Pouaha, J., *et al.* (2002). Thalidomide and sexual dysfunction in men. *The British Journal of Dermatology*, 146(6), pp. 1112-1113.

Radeff, B., Kuffer, R., Samson, J. (1990). Recurrent aphthous ulcers in patient infected with human immunodeficiency virus: Successful treatment with thalidomide. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 23(3), pp. 523-525.

Radomsky, C. L., Levine, N. (2001). Thalidomide. *Dermatologic Clinics*, 19(1), pp. 87-103.

Raje, N., Anderson, K. (1999). Thalidomide-a revival story. *The New England Journal of Medicine*, 341(21), pp. 1606-1609.

Rajkumar, S. V., Gertz, M. A., Witzig, T. E. (2000). Life-threatening toxic epidermal necrolysis with thalidomide therapy for myeloma. *New England Journal of Medicine*, 343(13), pp. 972-973. (a)

Rajkumar, S. V., *et al.* (2000). Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 75(9), pp. 897-901. (b)

Rajkumar, S. V. (2001). Current status of thalidomide in the treatment of cancer. *Oncology (Williston Park)*, 15(7), pp. 867-879.

Rajkumar, S. V., *et al.* (2001). Combination Therapy with Thalidomide Plus Dexamethasone (THAL/DEX) for Newly Diagnosed Myeloma (MM). *Blood*, 98, p. 849a. (a)

Rajkumar, S. V., Fonseca, R., Witzig, T. E. (2001). Complete resolution of reflex sympathetic dystrophy with thalidomide treatment. *Archives of Internal Medicine*, 161(20), pp. 2502-2503. (b)

Rajkumar, S. V., *et al.* (2006). Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 24(3), pp. 431–436.

Ramirez-Amador, V. A., *et al.* (1999). Thalidomide as therapy for human immunodeficiency virus-related oral ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Clinical Infectious Diseases*, 28(4), pp. 892-894.

Ranselaar, C. G., Boone, R. M., Kluin-Nelemans, H. C. (1986). Thalidomide in the treatment of neuro-Behçet's syndrome. *The British Journal of Dermatology*, 115(3), pp. 367-370.

Raufman, J. P., Lamps, L. W. (2001). Thalidomide-induced normalization of serum ALT levels in a patient with hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(11), pp. 3209-3211.

Raza, A., *et al.* (2001). Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*, 98(4), pp. 958-965. (a)

Raza, A., *et al.* (2001). Combination of thalidomide with pentoxifilin, ciprofloxacin, and dexamethasone (PCD) in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood*, 98(11), p. 273b. (b)

Raza, A., *et al.* (2001). Combination of thalidomide and Enbrel for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*, 98(11), p. 273b. (c)

Rehman, W., Arfons, L. M., Lazarus, H. M. (2011). The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide: lessons learned in drug development. *Therapeutic advances in Hematology*, 2(5), pp.291-308.

Revuz, J., *et al.* (1990). Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Archives of Dermatology*, 126(7), pp. 923-927.

Reyes-Terán, G., *et al.* (1996). Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AIDS*, 10(13), pp. 1501-1507.

Rovelli, A., *et al.* (1998). The role of thalidomide in the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease following bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*, 21(6), pp. 577-581.

Rustin, M. H., Gilkes, J. J., Robinson, T. W. (1990). Pyoderma gangrenosum associated with Behçet's syndrome-response to thalidomide. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 23(5 Pt 1), pp. 941-944.

Sabate, J. M., *et al.* (2002). An open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Chron's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 16(6), pp. 1117-1124.

Sakane, T., *et al.* (1999). Behçet's disease. *The New England Journal of Medicine*, 341(17), pp. 1284-1291.

Salafia, A., Kharkar, R. D. (1988). Thalidomide and exfoliative dermatitis. *International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases*, 56(4), p. 625.

Sato, E. I., *et al.* (1998). Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 44(4), pp. 289-293.

Saylan, T., Saltik, I. (1982). Thalidomide in the treatment of Behçet's syndrome. *Archives of Dermatology*, 118(8). p. 536.

Scheffler, M. R., *et al.* (1999). Thalidomide does not alter estrogen-progesterone hormone single dose pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 65(5), pp. 483-490.

Schumacher, H., *et al.* (1968). A comparison of the teratogenic activity of thalidomide in rabbits and rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 160(1), pp. 189-200.

Sharpstone, D., *et al.* (1997). Thalidomide: A novel therapy for microsporidiosis. *Gastroenterology*, 112(6), pp. 1823-1829.

Shek, L. P., Lim, D. L. (2002). Thalidomide in Behçet's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 56(1), pp. 31-35.

Shek, L. P., *et al.* (1999). Thalidomide responsiveness in an infant with Behçet's syndrome. *Pediatrics*, 103(6 Pt 1), pp. 1295-1297.

Sheskin, J. (1965). THALIDOMIDE IN THE TREATMENT OF LEPRO REACTIONS. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 6, pp. 303-306.

Sheskin, J. (1980). The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy: fifteen years' experience with thalidomide. *International Journal of Dermatology*, 19(6), pp. 318-322.

Sheskin, J., *et al.* (1981). *In vivo* measurement of iron, copper and zinc in the skin of prurigo nodularis patients treated with thalidomide. *Dermatologica*, 162(2), pp. 86-90.

Short, S. C., *et al.* (2001). Thalidomide as an anti-angiogenic agent in relapsed gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 51(1), pp. 41-45.

Silva, S. R., *et al.* (1994). Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron*, 67(3), pp. 270-273.

Singhal, S., *et al.* (1999). Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 341(21), pp. 1565-1571.

Solèr, R. A., *et al.* (1996). Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma during therapy with thalidomide. *Clinical Infectious Diseases*, 23(3), pp. 501-505.

Somers, G. F. (1960). PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF THALIDOMIDE (α -PHTHALIMIDO GLUTARIMIDE), A NEW SEDATIVE HYPNOTIC DRUG. *British Journal of Pharmacology Chemotherapy*, 15(1), pp. 111-116.

Sontheimer, R. D. (1993). Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *In*: Wallace, D. J., Hahn, B. H. (4ª edição). *Dubois' lupus erythematosus*. Pennsylvania, Lea & Febiger, pp. 285-301.

Sontheimer, R. D., Rothfield, N., Gilliam, J. N. (1987). Lupus erythematosus. *In: Fitzpatrick, T. B., et al. (8ª edição). Dermatology in general medicine.* New York, McGraw-Hill, pp. 1993-2009.

Srkalovic, G., *et al.* (2000). Treatment of refractory/relapsed multiple myeloma (MM) with combination of melphalan, thalidomide and Decadron (MTD). *Blood*, 96, p. 294b.

Srkalovic, G., *et al.* (2002). Use of melphalan, thalidomide, and dexamethasone in the treatment of refractory and relapsed multiple myeloma. *Medical Oncology*, 19(4), pp. 219–226.

Stebbing, J., *et al.* (2001). The treatment of advanced renal cell cancer with high-dose oral thalidomide. *British Journal of Cancer*, 85(7), pp. 953-958.

Steins, M. B., *et al.* (2002). Efficacy and safety of thalidomide in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 99(3), pp. 834-839.

Stephens, T. e Brynner, R. (2001). *Dark Remedy: The Impact Of Thalidomide And Its Revival As A Vital Medicine.* Massachusetts, Perseus Publishing.

Stephens, T. D., Bundle, C. J. W., Fillmore, B. J. (2000). Mechanism of Action of Thalidomide Teratogenesis. *Biochemical Pharmacology*, 59(12), pp.1489-1499.

Stevens, R. J., *et al.* (1997). Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus: experience in sixteen consecutive patients. *The British Journal of Rheumatology*, 36(3), pp. 353-359.

Stirling, D. I. (1998). Thalidomide and its impact in dermatology. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 17(4), pp. 231-242.

Strupp, C., *et al.* (2002). Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 16(1), pp. 1-6.

Sullivan, K. M., *et al.* (1981). Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood*, 57(2), pp. 267-276.

Szilagyi, A., Ghali, M. P. (2006). Pharmacological therapy of vascular malformations of the gastrointestinal tract. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 20(3), pp. 171-178.

Tefferi, A., Elliott, M. A. (2000). Serious myeloproliferative reactions associated with the use of thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*, 96(12), p. 4007.

Teixeira, L., Ferreira, L. (2005). Talidomida: DA TRAGÉDIA AO FUTURO PROMISSOR. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/talidomida/fq.htm>>. [Consultado em 20/04/2013].

Teo, K. T., *et al.* (2002). Thalidomide in the treatment of leprosy. *Microbes and Infection*, 4(11), pp. 1193-1202.

Teo, S. K., *et al.* (2004). Clinical Pharmacokinetics of Thalidomide. *Clinical Pharmacokinetics*, 43(5), pp. 311-327.

Teo, S. K., Colburn, W. A., Thomas, S. D. (1999). Single-dose oral pharmacokinetics of three formulations of thalidomide in healthy male volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*, 39(11), pp. 1162-1168.

Teo, S. K., *et al.* (2001). Thalidomide dose proportionality assessment following single doses to healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 41(6), pp. 662-667.

Teo, S. K., Stirling, D. I., Zeldis, J. B. (2005). Thalidomide as a novel therapeutic agent: new uses for an old product. *DRUG DISCOVERY TODAY*, 10(2), pp. 107-114.

The Science Lab Home Page: Chemicals & Laboratory Equipment. [Em linha]. Disponível em <<http://www.sciencelab.com/page/S/PVAR/10427/SLT1093>>. [Consultado em 12/04/2013].

Thomas, L., *et al.* (1993). Successful treatment of adult's Langerhans cell histiocytosis with thalidomide. *Archives of Dermatology*, 129(10), pp. 1261-1264.

Tian, C., *et al.* (2012). Enantiomerization mechanism of thalidomide and the role of water and hydroxide ions. *Chemistry*, 18(45), pp. 14305-14313.

Torras, H., Lecha, M., Mascaró, J. M. (1982). Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic, and giant mucocutaneous aphthae and aphthosis. *Archives of Dermatology*, 118(11), p. 875.

Tosi, P., *et al.* (2001). Rapid response and early relapse after thalidomide plus dexamethasone salvage therapy in patients with advanced relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, 98, p. 687a.

Tosi, P., *et al.* (2002). Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica*, 87(4), pp. 408-414.

Tosi, P., Zamagni, E., Cellini, C. (2004). Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. *European Journal of Haematology*, 73(2), pp. 98–103.

Trapnell, C. B., *et al.* (1998). Thalidomide does not alter the pharmacokinetics of ethynil estradiol and norethindrone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 64(6), pp. 597-602.

Treon, S. P., *et al.* (2008). Thalidomide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*, 112(12), pp. 4452-4457.

Tseng, J. E., *et al.* (2001). Phase II study of the antiangiogenesis agent thalidomide in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 92(9), pp. 2364-2373.

Tseng, S., *et al.* (1996). Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 35(6), pp. 969-979.

van de Poel, M. H., Pasman, P. C., Schouten, H. C. (2001). The use of thalidomide in chronic refractory graft-versus-host disease. *The Netherlands Journal of Medicine*, 59(2), pp. 45-49.

van der Broek, H. (1980). Treatment of prurigo nodularis with thalidomide. *Archives of Dermatology*, 116(5), pp. 571-572.

Vasiliauskas, E. A., *et al.* (1999). An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid dependent Chron's disease. *Gastroenterology*, 117(6), pp. 1278-1287.

Vega-Memije, M. E., *et al.* (2002). Actinic prurigo cheilitis: clinicopathologic analysis and therapeutical results in 116 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 94(1), pp. 83-91.

Venencie, P. Y., Saurat, J. H. (1982). Pyoderma gangrenosum in a child. *Annales de pédiatrie*, 29(1), pp. 67-69.

Viard, I., *et al.* (1998). Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*, 282(5388), pp. 490-493.

Viraben, R., Dupre, A., Gorguet, B. (1998). Pure cutaneous histiocytosis resembling sinus histiocytosis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 13(3), pp. 197-199.

Vogelsang, G. B., Hess, A. D., Santos, G. W. (1988). Thalidomide for treatment of graft-versus-host disease, *Bone Marrow Transplant*, 3(5), pp. 393-398.

Vogelsang, G. B., *et al.* (1992). Thalidomide for the Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *The New England Journal of Medicine*, 326(16), pp. 1055-1058.

Walchner, M., *et al.* (2000). Clinical and immunological parameters during thalidomide treatment of lupus erythematosus. *International Journal of Dermatology*, 39(5), pp. 383-388.

Wax, P. (2006). Toxicological Plagues and Disasters in History. *In: Flamenbaum et al.* (8ª edição). *Goldfrank's Toxicological emergencies*. New York, McGraw-Hill, pp. 23-27.

Weber, D. M., *et al.* (2000). Thalidomide with dexamethasone for resistant multiple mieloma. *Blood*, 96, p. 167a.

Weber, D. M., *et al.* (2001). Thalidomide alone or with dexamethasone for multiple myeloma. *Blood*, 98, p. 604a.

Weidle, P. J. (1996). Thalidomide for aphthous ulcers in patients infected with the human immunodeficiency virus. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 53(4), pp. 368-378.

Wines, N. Y., Cooper, A. J., Wines, M. P. (2002). Thalidomide in dermatology. *The Australasian Journal of Dermatology*, 43(4), pp. 229-238.

Winkelmann, R. K., *et al.* (1984). Thalidomide treatment of prurigo nodularis. *Acta Dermato-Venereologica*, 64(5), pp. 412-417.

Witzig, T. E. (1999). The role of adhesion receptors in the pathogenesis of multiple myeloma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 13(6), pp. 1127-1143.

Wolkenstein, P., *et al.* (1998). Randomized comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermic necrolysis. *The Lancet*, 323(9140), pp. 1586-1589.

Wood, P. M., Proctor, S. J. (1990). The potential use of thalidomide in the therapy of graft-versus-host disease: a review of clinical and laboratory information. *Leukemia Research*, 14(5), pp. 395-399.

Wu, J. J., *et al.* (2005). Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *British Journal of Dermatology*, 153(2), pp. 254-273.

Yakoub-Agha, I., *et al.* (2000). Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma. *The Hematology Journal*, 1(3), pp. 186-189.

Yakoub-Agha, I., *et al.* (2002). Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: a study of 83 patients--report of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). *The Hematology Journal*, 3(4), pp. 185-192.

Yurdakul, S., *et al.* (2008). Behçet's syndrome. In: Hochberg, M. C., *et al.* (4ª edição). *Rheumatology*. Philadelphia, Mosby Elsevier, pp. 1561-1565.

Zangari, M., *et al.* (2001). Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood*, 98(5), pp. 1614-1615.

Zeldis, J. B., *et al.* (1999). S.T.E.P.S.: A Comprehensive Program for Controlling and Monitoring Access to Thalidomide. *Clinical Therapeutics*, 21(2), pp. 319-330.

Zorat, F., *et al.* (2001). The clinical and biological effects of thalidomide in patients with myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*, 115(4), pp. 881-89.