

# Talidomida: indicações em Dermatologia\*

## *Thalidomide: indications in Dermatology\**

Rubem David Azulay<sup>1</sup>

**Resumo:** A talidomida, descoberta na Alemanha Oriental, em 1954, mostrou vários efeitos terapêuticos: antiemético, sedativo e hipnótico. De 1959 a 1961, foram descritas cerca de 12.000 crianças nascidas com defeitos teratogênicos. Seu uso foi, conseqüentemente, suspenso. Sheskin, entretanto, recomeçou a usar a droga e verificou efeito benéfico no eritema nodoso leproático. A talidomida é derivada do ácido glutâmico. Sua eliminação urinária é mínima (1%). Tem ações: antiinflamatória, imunomoduladora e antiangiogênica. Tem sido usada, com certo êxito terapêutico, em algumas entidades mais adiante estudadas.

O principal efeito adverso é teratogênico: alterações nos membros, orelhas, olhos e órgãos internos. Supõe-se que esses efeitos teratogênicos decorram da ação antiangiogênica.

Outros efeitos adversos: cefaléia, secura da pele e da mucosa da boca, prurido, erupção cutânea, aumento de peso, hipotireoidismo, neutropenia, bradicardia ou taquicardia e hipotensão. Interage com outros fármacos: barbitúrico, clorpromazina, reserpina, álcool, acetaminofen, histamina, serotonina e prostaglandina.

**Palavras-chave:** eritema nodoso; prurido; talidomida; talidomida/efeitos adversos; terapêutica.

**Abstract:** *Thalidomide was discovered in East Germany in 1954. It presented with several therapeutic effects: antiemetic, sedative and hypnotic. From 1959 to 1961, roughly 12,000 children born with teratogenic defects were described. Its use was consequently halted. Sheskin started using the drug again and observed its beneficial effect on erythema nodosa leprosum. Thalidomide is derived from glutamic acid. Its urinary elimination is minimal (1%). It has the following actions: anti-inflammatory, immunomodulatory and antiangiogenic. It has been used with a successful therapeutic outcome on some entities, which have been studied further.*

*The main side effect is teratogenic: limb alterations, ears, eyes and internal organs. The teratogenic effects are assumed to result from antiangiogenic action.*

*Other side effects are cephalaea, dry skin and mouth mucous, pruritus, cutaneous eruption, weight gain, hypothyroidism, neutropenia, bradycardia or tachycardia, and hypotension. It interacts with other medicine: barbiturates, chlorpromazine, reserpine, alcohol, acetaminophen, histamine, serotonin and prostaglandin.*

**Key-words:** *erythema nodosum; pruritus; thalidomide; thalidomide/adverse effects; therapeutics.*

Recebido em 19.10.2002. / *Received on October 19, 2002.*

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 16.10.2003. / *Approved by the Consultive Council and accepted for publication on October 16, 2003.*

\* Trabalho realizado no Instituto de Dermatologia, Sta. Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro / *Work done at Dermatology Institute, Sta. Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro*

<sup>1</sup> Professor Emérito da UFRJ e da UFF. Professor Titular da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques e da Universidade Gama Filho. Membro-Titular da Academia Nacional de Medicina. Chefe do Instituto de Dermatologia do Hospital da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro. / *Emeritus Professor, UFRJ and UFF. Titular Professor, Souza Marques Technical-Education Foundation and Universidade Gama Filho. Titular-Member of the National Academy of Medicine. Head of the Dermatology Institute, Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro Hospital.*

©2004 by *Anais Brasileiros de Dermatologia*

*An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 79(5):603-608, set./out. 2004.*

## INTRODUÇÃO

A talidomida foi descoberta na Alemanha Oriental, em 1954, e usada como antiemético sedativo e hipnótico.<sup>1</sup> Como antiemético foi ministrada, com muita frequência, a mulheres grávidas. A consequência foi a verificação de teratogênese (focomelia) em cerca de 12.000 crianças nascidas entre 1959 e 1961, o que levou à proibição de seu uso.<sup>2</sup> Em 1997, entretanto, o *Food and Drug Administration - FDA* permitiu o uso da talidomida no eritema nodoso leprótico (ENL) graças ao trabalho de Sheskin,<sup>3</sup> em 1965.

## Farmacologia e farmacocinética

A talidomida é a alfa-N-phthalimidoglutarimide - um derivado sintético do ácido glutâmico, cuja estrutura possui quatro ligações amida. Com pH 7.4 sofre hidrólise rápida com a formação de 12 elementos hidrolíticos. Com a administração de 200mg, verifica-se a concentração plasmática de  $1.15 \pm 0.2$  microgramas/mL, dentro de quatro a cinco horas. A eliminação urinária é mínima (1%). Sua ação como sedativo decorre, provavelmente, da ativação do centro do sono do sistema cerebral. Tem ação antiinflamatória e antipirética. Reduz a fagocitose por polimorfonucleares. Diminui o nível de TNF-alfa. Provoca inúmeros sintomas e sinais, como: cefaléia, anorexia, vômitos, orquite, artralgia, mialgia e hepatoesplenomegalia. Além de ser antiinflamatória tem também propriedades imunomoduladoras, conforme descritas a seguir:<sup>2</sup>

- Ação antiinflamatória decorre de: inibição da quimiotaxia e da fagocitose, estabilização das membranas dos biossomas e diminuição da formação de radicais derivados do oxigênio, como superóxido e hidroxila.
- Ação imunomoduladora decorre de: inibição do fator de necrose tumoral do interferon- $\gamma$ , de interleucina 12 e aumento das interleucinas 2, 4 e 5, supressão da formação de anticorpos IgM e da proliferação de linfócito T.
- Inibição angiogênica decorre de: antagonismo dos seguintes elementos: prostaglandinas  $E_2$  e  $F_2$ , histamina, serotonina e acetilcolina; aumento ou diminuição da expressão do vírus de imunodeficiência humana (HIV) - 1.

## Terapêutica

A talidomida tem sido usada com êxito em inúmeras doenças, conforme relação abaixo.

- **Eritema nodoso leprótico (ENL)** - Em 1965, Sheskin<sup>3</sup> tratou seis casos, com resposta benéfica em 24 horas, após o uso de 300mg/dia. Mais tarde, publicou outro trabalho incluindo 4.522 pacientes com 99% de bons resultados, tendo havido, em 1%, piora do eritema nodoso.<sup>6</sup> A dose inicial foi de 400mg/dia, e a manutenção, de 50-100mg/dia. O tempo de duração do tratamento variou de poucos dias a seis meses. Refere ainda que a maioria das lesões cutâneas respondeu em prazo que variou de 24 a 48 horas. Outros sintomas ou sinais, como: hepatoesplenomegalia, orquite, anorexia, cefaléia, insônia, artralgia, mialgia

## INTRODUCTION

*Thalidomide was discovered in East Germany in 1954, and used as a sedative and hypnotic antiemetic.<sup>1</sup> As an antiemetic, thalidomide was often administered on pregnant women. The result was that teratogenesis (phocomelia) was observed in roughly 12,000 children born between 1959 and 1961; its use was subsequently prohibited.<sup>2</sup> In 1997, however, the Food and Drug Administration (FDA) allowed thalidomide to be used on erythema nodosum leprosum (ENL), largely thanks to Sheskin's work in 1965.<sup>3</sup>*

## Pharmacology and Pharmacokinetics

*Thalidomide is an alpha-N-phthalimidoglutaride, that is, a synthetic derivative of glutamic acid, whose structure has four amino acids. With pH 7.4 it experiences rapid hydrolysis with the formation of 12 hydrolytic elements. By administering 200 mg, a plasmatic concentration of  $1.15 \pm 0.2$  micrograms/mL could be observed within four to five hours. Elimination through urine is minimal (1%). Its action as a sedative results most likely from activating the sleep center of the cerebral system. It has an inflammatory and antipyretic effect. It reduces phagocytosis by polymorphonuclears, as well as TNF-alpha levels. It prompts innumerable symptoms and signs, like cephalaea, anorexia, vomiting, orchitis, arthralgia, myalgia and hepatosplenomegaly. In addition to being an anti-inflammatory, it also has immunomodulator properties, as illustrated in the following description:<sup>2</sup>*

- *The anti-inflammatory action results from the inhibition of chemotaxis and phagocytosis, the stabilization of the symbiosome membranes and a drop in the formation oxygen-derived radicals, such as superoxide and hydroxyl.*
- *Immunomodulatory action results from inhibiting the tumoral necrosis factor of interferon- $\alpha$ , interleukin 12 and from an increase in interleukin types 2, 4 and 5, suppression of the formation of IgM antibodies and the proliferation of T-lymphocytes.*
- *Angiogenic inhibition results from antagonism between the following elements:  $E_2$  and  $F_2$  prostaglandins, histamine, serotonin and acetylcholine; a rise or fall in the human immunodeficiency (HIV) virus expression - 1.*

## Therapy

*Thalidomide has been successfully used on innumerable diseases, as described in the following report.*

- **Erythema nodosum leprosum (ENL)** - In 1965, Sheskin<sup>3</sup> treated six cases within 24 hours, with a favorable response after using 300 mg daily. Later, he published another paper that included 4,522 patients with 99% of good results. In 1% of cases, the erythema nodosa worsened.<sup>6</sup> The initial dose was 400 mg daily and maintenance was 50-100 mg daily. The time of treatment lasted from a few days to six months. It is also worth mentioning that most cutaneous lesions responded within a 24-to-48 hour period. Other symptoms or signs were hepatosplenomegaly, orchitis, anorexia, cephalaea, insomnia, arthralgias, myalgia and

e vômitos melhoraram em tempo mais longo. Houve ainda leucopenia e alteração do índice de hemossedimentação. No Brasil, o primeiro trabalho confirmando as observações de Sheskin<sup>3</sup> deve-se a Sampaio e Proença<sup>4</sup> em 1966. No mesmo ano, Opromolla e cols.<sup>5</sup> confirmaram essas observações. Vale salientar que, apesar de a hanseníase ter predileção por nervos, Sheskin<sup>6</sup> verificou melhoria dessa sintomatologia, embora sabedor da neurotoxicidade que a talidomida apresenta. A experiência pessoal do autor no tratamento do ENL mostra ser a talidomida a melhor arma terapêutica.

● **Estomatite aftosa** - Mascaró *et al.*<sup>7</sup> demonstraram, pela primeira vez, a utilidade do tratamento das aftas mucocutâneas pela talidomida. Outros trabalhos posteriores confirmaram esse achado terapêutico, devendo-se o mais importante a Ramselaar *et al.*,<sup>8</sup> que estudaram 67 pacientes, observando remissão completa em 48% deles, enquanto no grupo placebo a resposta terapêutica favorável foi de 9%. Essa ação terapêutica da talidomida decorre da inibição do aumento quimiotático de leucócitos polimorfonucleares.<sup>9</sup>

● **Prurigo nodular** - O primeiro a observar o efeito da talidomida nessa dermatose foi o brasileiro Osmar Mattos,<sup>10</sup> que tratou com êxito uma paciente dela portadora. Sheskin,<sup>11</sup> em 1975, verificou, também, que o prurigo nodular tratado com a talidomida obtivera bons resultados. Grosshans *et al.*<sup>12</sup> verificaram que, em duas semanas, a talidomida na dose de 100-300mg/dia resolveu o problema; sugerem, entretanto, a continuação do tratamento durante seis meses. O autor teve a oportunidade de tratar um caso com bons resultados usando 200mg/dia. A melhora parece decorrer da ação direta da droga sobre a proliferação de tecido nervoso nessa entidade.<sup>13</sup>

● **Prurigo actínico** - Em 1970, Londono<sup>14</sup> tratou 34 pacientes, obtendo bons resultados em 30 casos, em período que variou de um a dois meses, mas com recidivas após a descontinuação da droga, o que foi também confirmado por outros autores.<sup>15,16</sup>

● **Síndrome de Behçet** - Saylan & Saltik,<sup>17</sup> em 1982, fizeram o primeiro ensaio terapêutico da síndrome de Behçet pela talidomida. Tratava-se de 22 pacientes com lesões ulceradas genitais. Usaram 400mg/dia durante cinco dias e, depois, 200mg/dia, durante mais cinco dias. Houve rápida cicatrização das lesões. Recidivas discretas surgiram, e, na maioria dos casos, houve desaparecimento espontâneo das lesões posteriores, o que foi confirmado também por outros trabalhos, entre eles o de Hannuryudam *et al.*,<sup>1</sup> que trataram 96 pacientes do sexo masculino utilizando a dose diária de 100 ou 300mg ou placebo durante 24 semanas. Os resultados foram os seguintes: sete pacientes (22%) tiveram regressão completa, enquanto em nenhum dos 32 que receberam placebo houve resultado satisfatório. A ação da droga nessa doença deve-se aos seguintes mecanismos: diminuição da imunidade celular e inibição da quimiotaxia dos neutrófilos. Há opiniões discordantes em relação a esses mecanismos. Hamza<sup>19</sup> acredita que o efeito tera-

vomiting, which took longer to improve. Other symptoms were leucopenia and an alteration in the hemossedimentation rate. In Brazil, the first study to confirm Sheskin's observations<sup>3</sup> was carried out by Sampaio and Proença in 1966.<sup>4</sup> In the same year, Opromolla *et al.*<sup>5</sup> confirmed these observations. It is worth noting that, in spite of leprosy having a predilection for the nerves, Sheskin observed an improvement of this symptomatology, albeit aware of the neurotoxicity thalidomide presents. The author's personal experience in treating ENL has demonstrated thalidomide to be the best therapeutic weapon.

● **Aphthous stomatitis** - Mascaró *et al.*<sup>7</sup> were the first to demonstrate the usefulness of treating mucocutaneous aphthae with thalidomide. Later studies confirmed this therapeutic finding. The most important one was carried out by Ramselaar *et al.*,<sup>8</sup> who studied 67 patients, and observed complete remission in 48% of them. In the placebo group, the therapeutic response was favorable up to 9%. The therapeutic action of thalidomide results from the inhibition of a chemotactic increase in polymorphonuclear leukocytes.<sup>9</sup>

● **Nodular Prurigo** - The first one to observe the effect of thalidomide on this dermatosis was the Brazilian, Osmar Mattos,<sup>10</sup> who successfully treated a patient diagnosed with the disease. In 1975 Sheskin<sup>11</sup> also observed that nodular prurigo treated with thalidomide obtained good results. Grosshans *et al.*<sup>12</sup> observed that within two weeks the 100-300 mg daily thalidomide dose dealt successfully with the problem. Nonetheless, they suggested continuing treatment for six months. The present author had the opportunity of treating a case with good results by using 200 mg daily. The improvement seems to result from the drug's direct action on the proliferation of nervous tissue in this entity.<sup>13</sup>

● **Actinic prurigo** - In 1970, Londono<sup>14</sup> treated 34 patients and obtained good results in 30 cases over a period varying from one to two months. There was recurrence of the condition after the drug was halted. This was also confirmed by other authors.<sup>15,16</sup>

● **Behcet's syndrome** - In 1982, Saylan and Saltik<sup>17</sup> carried out the first therapeutic trial on Behcet's syndrome with thalidomide. The trial dealt with 22 patients who had ulcerated genital lesions. They used 400 mg daily for five days, and thereafter 200 mg daily for more than five days. The lesions scarred quickly. Discreet recurrences did arise, and in most cases, there was a spontaneous disappearance of the later lesions, which was also confirmed by other studies. Among the latter, one can cite Hannuryudam *et al.*<sup>1</sup> in which 96 male patients were treated using a daily dose of 100 or 300 mg, or a placebo for 24 weeks. The results were as follows: seven patients (22%) had complete regression, while none of the 32 who received a placebo showed a satisfaction result. The drug's action on this disease is due to the following mechanisms: reduction of cellular immunity and inhibition of the chemotaxis of neutrophils. There are diverging opinions regarding these mechanisms. Hamza

pêutico é devido à diminuição na produção de radicais superóxido e hidroxílico capazes de causar lesões nas áreas de inflamação.

- **Doença enxerto versus doença do hospedeiro** - Wood & Procter<sup>20</sup> verificaram, em 1990, bons resultados com o uso da talidomida nesse quadro. Vogelsang e cols.<sup>21</sup> observaram 44 pacientes; houve resposta terapêutica completa em 14, porém, em 12, a resposta foi parcial, e em 18 não houve resposta.

- **Lúpus eritematoso discoide e sistêmico** - Knop e colaboradores<sup>22</sup> trataram 60 casos de lúpus eritematoso crônico. Houve regressão completa em 90% dos casos. A dose usada foi de 400mg/dia. Entretanto, em 71% dos casos houve recidiva com a parada do tratamento. Referem ainda a ocorrência de polineurite em 25%. Na forma sistêmica houve melhora das lesões cutâneas e articulares, porém não em relação às vísceras.<sup>23</sup>

- **Sarcoidose** - O tratamento com talidomida (200mg/dia por duas semanas, seguido de 100mg/dia por 11 semanas) melhorou as lesões cutâneas, a linfadenopatia hilar e o sarcoma de Kaposi. Essa resposta foi atribuída à inibição macrófágica.<sup>24</sup>

- **Histiocitose da célula de Langerhans em adulto (histiocitose X)** - Há vários relatos de seu efeito terapêutico, mas as doses e o tempo de tratamento variaram de acordo com os diversos autores.<sup>25</sup>

- **Infiltrado linfocítico de Jessner** - Guillaume<sup>26</sup> estudou 28 pacientes, dos quais 13 receberam talidomida, e 15, placebo. Dos 13 tratados, 11 tiveram remissão enquanto os 15 que receberam placebo não apresentaram melhora.

- **Necrólise epidérmica tóxica** - 12 pacientes foram tratados com talidomida (400mg/dia, durante cinco dias), porém 10 tiveram êxito letal. No grupo placebo de 10 pacientes, três morreram. Não se trata, pois, de boa indicação para o uso da terapêutica pela talidomida. Esse experimento foi feito devido ao fato de haver níveis elevado em TNF- $\alpha$  na patogênese dessa doença e a talidomida ser um potente inibidor de TNF- $\alpha$ .<sup>27</sup>

- **Pioderma gangrenoso** - Buckley e colaboradores<sup>28</sup> verificaram a remissão completa em um paciente tratado com 100mg/dia durante dois anos, mas, devido à neuropatia, a droga foi suspensa, com recidiva. Farrell e colaboradores<sup>29</sup> trataram dois casos com corticosteróide e minociclina, e, em um deles, associaram a talidomida na dose de 100mg/dia durante cinco dias, com melhora do quadro.

- **Líquen plano** - Na dose de 25-150mg/dia, a talidomida produz regressão das lesões orais de líquen plano.<sup>30</sup>

- **Sarcoma de Kaposi** - Há apenas uma observação que sugere melhora desse sarcoma.<sup>31</sup>

- **Prurido urêmico** - Vinte e nove pacientes tratados pela talidomida (100mg/dia) apresentaram melhora.<sup>32</sup>

- **Nevralgia pós-herpética** - É efetivo o tratamento pela talidomida, porém, há recidiva três semanas após a suspensão da droga.<sup>33</sup>

*believes the therapeutic effect is due to a drop in production of superoxide and hydroxyl radicals with the capacity to cause lesions in the inflammation areas.*

- **Graft versus host disease** - In 1990 Wood and Procter<sup>20</sup> observed good results from using thalidomide on this condition. Vogelsang and cols.<sup>21</sup> observed 44 patients. There was complete therapeutic response in 14 of them, although in 12 patients the response was partial. In 18 there was not response at all.

- **Discoid and systemic lupus erythematosus** - Knope and cols.<sup>22</sup> treated 60 cases of chronic lupus erythematosus. There was complete regression in 90% of cases. The dose used was 400 mg daily. Nevertheless, in 71% of cases there was recurrence when treatment was stopped. An occurrence of polyneuritis in 25% of cases should also be mentioned. In its systemic form, there was an improvement of cutaneous and joint lesions, however not in relation to the viscerae.<sup>23</sup>

- **Sarcoidosis** - The treatment with thalidomide (200 mg daily for two weeks, followed by 100 mg daily for 11 weeks) improved the cutaneous lesions, hilar lymphadenopathy and Kaposi's sarcoma. This response was attributed to macrophage inhibition.<sup>24</sup>

- **Langerhans cell histiocytosis in adults (histiocytosis X)** - There are various reports on thalidomide's therapeutic effect here, but treatment doses and time have fluctuated according to various authors.<sup>25</sup>

- **Jessner's lymphocytic infiltrate** - Guillaume<sup>26</sup> studied 28 patients. Thirteen patients received thalidomide and 15 placebos. Of the 13 treated, 11 had remission whereas the 15 who received the placebo showed no improvement.

- **Toxic epidermal necrolysis** - 12 patients were treated with thalidomide (400 mg daily for five days). However, 10 had a lethal outcome. In the 10-patient placebo group, three died. This is not a good indication for the therapeutic use of thalidomide. This experiment was done because there were high levels of TNF- $\alpha$  in the pathogenesis of this disease and thalidomide is known to be a powerful inhibitor of TNF- $\alpha$ .<sup>27</sup>

- **Pyoderma gangrenosum** - Buckley et al.<sup>28</sup> observed complete remission in one patient treated with 100 mg daily for two years. But due to neuropathy, the drug was halted with recurrence. Farrell and cols.<sup>29</sup> treated two cases with corticosteroids and minocycline. One of latter associated with thalidomide in a 100 mg daily dose for five days, with an improvement of the condition.

- **Lichen planus** - In a 25-150 mg daily dose, thalidomide produced a regression of the oral lichen planus lesions.<sup>30</sup>

- **Kaposi's sarcoma** - There has only been one observation suggesting an improvement of this sarcoma.<sup>31</sup>

- **Uremic pruritus** - Twenty-nine patients treated with thalidomide showed signs of improvement.<sup>32</sup>

- **Postherpetic neuralgia** - Treatment with thalidomide is effective, although with recurrence three weeks after halting the drug.<sup>33</sup>

● **Eritema multiforme** - Vários casos foram tratados com talidomida (100mg/dia), apresentando bons resultados, mas com recidiva pós-tratamento.<sup>34</sup>

### Efeitos adversos

A teratogenia é o principal efeito. McBride<sup>1</sup> classificou esses efeitos em três grupos:

● **deformidade das extremidades:** ausência de membros, focomelia, hipoplasia óssea, ausência de ossos;

● **anormalidades de orelhas e olhos:** ausência de orelha, microauricular, ausência ou diminuição do canal auditivo, anoftalmia, microftalmia com ou sem associação de paralisia facial;

● **alterações de órgãos internos:** doença congênita cardíaca, anomalia da genitália, do trato gastrointestinal e do trato urinário;

● **mortalidade** (40%) logo após o nascimento.

Supõe-se que esses defeitos teratogênicos decorram dos efeitos antiangiogênicos da talidomida. Outra reação adversa importante é a **neuropatia periférica**.

Alguns pequenos efeitos adversos são: cefaléia, secura da pele e mucosa da boca, prurido, erupção cutânea, aumento de peso, hipotireoidismo, neutropenia, bradicardia ou taquicardia e hipotensão.

### Interação com outros fármacos

Destacam-se: barbitúricos, clorpromazina, reserpina, álcool, acetaminofen, histamina, serotonina, acetilcolina e prostaglandina.

### CONCLUSÃO

Após a proibição da talidomida devido a seus efeitos teratogênicos, seu uso foi retomado para o tratamento do eritema nodoso leproítico com resultado satisfatório. Entretanto, existem ainda muitas controvérsias sobre os efeitos benéficos e os adversos da droga no que diz respeito a seus mecanismos de ação e as reais indicações terapêuticas. Desde então tem sido ministrada em diversas dermatoses com relativo êxito. Chamamos atenção para o fato de que, com a suspensão da droga, em geral, há recidiva da dermatose. □

● **Erythema multiforme** - Various cases were treated with thalidomide (100 mg daily), showing good results, but with posttreatment recurrence.<sup>34</sup>

### Side Effects

Teratogeny is a main effect. McBride<sup>1</sup> classified these effects into three groups:

● **Deformity of the extremities:** absence of limbs, phocomelia, bone hypoplasia, absence of bones;

● **Abnormality of the ears and eyes:** absence of the ear, microauricular, absence or reduced auditory canal, anophthalmia, microphthalmia with or without associated facial paralysis;

● **Alterations of internal organs:** congenital cardiac disease, genital abnormality of the gastrointestinal tract and urinary tract;

● **Mortality** (40%) immediately after birth.

These teratogenic defects result from the antiangiogenic effects of thalidomide. Another important adverse reaction is **peripheral neuropathy**.

Some minor side effects are: cephalaea, dryness of the skin and mouth mucosa, pruritus, cutaneous eruption, weight gain, hypothyroidism, neutropenia, bradycardia or tachycardia and hypotension.

### Interaction with other medicines

Those that stand out are: barbiturics, chlorpromazine, reserpine, alcohol, acetaminophen, histamine, serotonin, acetylcholine and prostaglandin.

### CONCLUSION

After thalidomide use was prohibited due to its teratogenic effects, it was taken up again for treating erythema nodosum leprosum and showed a satisfactory result. Nevertheless, its use is still very controversial, especially regarding the beneficial and/or adverse effects of the drug, its mechanisms of action and its real therapeutic indications. Since then, it has been administered for diverse dermatoses with relative success. We should like to call attention to the fact that, after halting the drug, the dermatosis usually recurs. □

**REFERÊNCIAS / REFERENCES**

1. McBride W. Thalidomide embryopathy. *Teratology*. 1977;16:79-82.
2. Radomsky CL, Levine N. Thalidomide. *Dermatologic Clinics*. 2001; 19:87-103.
3. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reaction. *Clin Pharmacol Ther*. 1965; 6:303-306.
4. Sampaio SAP, Proença N. Tratamento da reação leprótica pela talidomida. *Rev Paulista Med*. 1966;68:301.
5. Opromolla LVA, Luna LS, Marques MB. A talidomida nos surtos agudos da lepra. *O Hospital*. 1966;64:191-208.
6. Sheskin J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy: fifteen years experience with thalidomide. *Int J Dermatol*. 1980;19:318-22.
7. Mascaro JM, Lecha M, Torres H. Thalidomide in the treatment of recurrent necrotic and giant mucocutaneous aphtae and aphtosis. *Arch Dermatol*. 1979;115:636-7.
8. Ramselaar CG, Boone RM, Kluin-Nelemens HC. Thalidomide in the treatment of neuro-Behçet syndrome. *Brit J Dermatol*. 1986;115:367-70.
9. Kurkcuoglu N, Atakan N, Eksioglu M. Thalidomide in the treatment of recurrent necrotic mucocutaneous aphtae. *Brit J Dermatol*. 1985;112:632.
10. Mattos O. Prurigo nodular de Hyde tratado com Talidomida. *Bol Div Nac de Lepra*. 1973:71-7.
11. Sheskin J. Zur therapie der prurigo nodularis with thalidomide. *Hautarzt*. 1975;26:215-7.
12. Grosshans E, Illy G. Thalidomide therapy for inflammatory dermatoses. *Int J Dermatol*. 1984;23:598-602.
13. Broek H. Treatment of prurigo nodularis with thalidomide. *Arch Dermatol*. 1980;116:571-2.
14. Londono F. Thalidomide in the treatment of actinic prurigo. *Int J Dermatol*. 1973;12:326-328.
15. Calnan CD, Meara RH. Actinic prurigo (Hutshinson's summer prurigo). *Clin Exp Dermatol*. 1977;2:365-72.
16. Lovell CR, Hawk JLM, Calnan CD *et al*. Thalidomide in actinic prurigo. *Brit J Dermatol*. 1983;108:467-71.
17. Saylan T, Saltik I. Thalidomide in the treatment of Behcet's syndrome. *Arch Dermatol*. 1982;118:536.
18. Hannuryudam V, Mat C, Saip S *et al*. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128:443-50.
19. Hamza MH. Treatment of Behcet's disease with thalidomide. *Clin Rheumatol*. 1986;5:365-71.
20. Wood PMD, Proctor SJ. The potential use of thalidomide in the therapy of graft- versus-host disease: a review of clinical and laboratory information. *Lenk Res*. 1990;14:395-9.
21. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess A *et al*. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Eng J Med*. 1992;326:1055-58.
22. Knop J, Bonsmann G, Happle R *et al*. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Brit J Dermatol*. 1983;108:461-6.
23. Tseng S, Pak G, Wahenik K *et al*. Redicovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects and potential uses. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:969-79.
24. Carlesino M, Ginstini S, Rossi A *et al*. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:866-9.
25. Thomas L, Ducros B, Secchi T *et al*. Successful treatment of adults's Langerhans cell histiocytosis with thalidomide: report of two cases and literature review. *Arch Dermatol*. 1993;129: 1261-4.
26. Guillaume JC, Moulin G, Dieng MT *et al*. Crossover study of thalidomide versus placebo in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Arch Dermatol*. 1995;131:1032-5.
27. Wolkenstein P, Latarjet J, Rongeau JC *et al*. Randomized comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998;352:1586-9.
28. Buckley C, Sarkani I, Bayaumi AHM. Pyoderma gangrenosum with severe pharyngeal ulceration. *J Royal Soc Med*. 1997;83:881-7.
29. Farrel AM, Black MM, Bracka A *et al*. Pyoderma gangrenosum of the penis. *Brit J Dermatol*. 1998;138:337-40.
30. Demeure O, Basset-Seguín N, Guilhon JJ. Erosive lichen planus: dramatic response to thalidomide. *Arch Dermatol*. 1996;132:1392-3.
31. Soler RA, Howard M, Brink NS *et al*. Regression of AIDS - related Kaposi's Sarcoma during therapy with thalidomide. *Clin Infect Dis*. 1996; 23:501-3.
32. Silva SRB, Viana PCF, Lugon NV *et al*. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nefron* 1994;67:270-3.
33. Barnhill RL, McDougall AC. Thalidomide: the use and possible mode of action in reational lepromatous leprosy and in various other conditions. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7:317-23.
34. Moisson YF, Janier M, Civatte J. Thalidomide for recurrent erythema multiforme. *Brit J Dermatol*. 1992;126:92-3.

**ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:**

**Prof. Rubem David Azulay**  
**Av. Atlântica, 3.130 apt. 701 - Copacabana**  
**22070-000 RJ Rio de Janeiro**  
**Fax: (21) 2521-9445**