

TALIDOMIDA — NOVAS PERSPECTIVAS PARA UTILIZAÇÃO COMO ANTIINFLAMATÓRIO, IMUNOSSUPRESSOR E ANTIANGIOGÊNICO

LARISSA DE GODOY BORGES; PEDRO EDUARDO FRÖHLICH*

Trabalho realizado na Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS

RESUMO – Esta revisão tem como objetivo apresentar os novos usos da talidomida. O interesse por este fármaco é devido às suas propriedades antiinflamatórias, imunossupressoras, antiangiogênicas e até mesmo antivirais. Embora o seu mecanismo de ação seja desconhecido, resultados demonstram com sucesso o emprego deste fármaco no eritema nodoso leproso, mieloma múltiplo, doença enxerto-versus-hospedeiro e também como inibidor do vírus HIV e tratamento dos sintomas da Aids. O

trabalho também mostra que apesar dos benefícios, a talidomida exige um controle muito rigoroso no que diz respeito à sua utilização e sua dispensação, devido às suas propriedades teratogênicas. Contudo, a talidomida constitui-se numa importante alternativa farmacêutica, sendo que o seu verdadeiro potencial ainda está sendo investigado.

UNITERMOS: Talidomida. Eritema nodoso leproso. Mieloma múltiplo.

INTRODUÇÃO

A talidomida foi sintetizada primeiramente como sedativo, em 1953, e causou um dos mais dramáticos episódios da história da medicina. Foi excepcionalmente efetiva, entre outras condições, no tratamento de enjões matinais provocados pela gravidez¹. Em 1960, foi sugerido que a talidomida estava associada com neuropatias e, mais tarde, em ser a responsável por causar malformações em crianças recém-nascidas².

O desastre da talidomida teve início quando a empresa alemã Grünenthal lançou no mercado este novo sonífero, comercializado com o nome de Contergan³.

No entanto, em 1958, esta empresa começou a receber notificações de neuropatia periférica, traduzida por intensas câibras, fraqueza muscular e perda de coordenação motora pelas pessoas que a tinham utilizado. Interessante notar que à época, na Alemanha, não foi claramente percebida a correlação entre o seu uso e o surgimento de focomelia nos filhos de mulheres que a tinham usado na gravidez³.

Assim, após três anos de comercialização e após intensa pressão da imprensa, a talidomida foi retirada do mercado, em 1961, deixando para trás o trágico saldo de 8.000 crianças com malformação congênita em 46 países, inclusive no Brasil. Nos Estados Unidos o medicamento nunca foi liberado, pois o FDA achou que deveria aprofundar a experimentação devido a ocorrências de neurite periférica e alterações tireoidianas³.

Dessa maneira, a catástrofe da talidomida foi um enorme alerta para todos os governos. A partir de então, os países concluíram que os medicamentos deveriam ser adequadamente estudados antes de serem introduzidos no mercado³.

Hoje, quase 40 anos depois, a talidomida ressurgiu como um fármaco com boa atividade imunomoduladora e antiinflamatória, com potencial para o tratamento de uma variedade de condições, incluindo Aids, algumas neoplasias² e como imunossupressora no tratamento de pacientes submetidos a transplante renal e de medula. Sua eficácia clínica na doença crônica enxerto-versus-hospedeiro também foi estudada^{2,53}. Há relatos também de seu uso, com algum sucesso, no tratamento da artrite reumatóide^{5,6}, tuberculose crônica⁷, doença de Behcet^{8,54} e doença de Crohn^{9,55}.

Muito do recente interesse no uso clínico da talidomida provém de seu uso no

tratamento de pacientes com Aids. Estudos mostram o benefício da talidomida no tratamento da úlcera aftosa¹⁰, caquexia¹¹ e no tratamento do sarcoma de Kaposi^{12,56}, todos associados à Aids. Estudos também demonstram a capacidade da talidomida em inibir a replicação do *in vitro*¹³.

A talidomida também tem despertado interesse por suas propriedades antiangiogênicas. Relatos incluem o seu uso, com sucesso, em pacientes com câncer de próstata^{56,57} e, além disso, é considerada por muitos pesquisadores como o fármaco com maior atividade antimieloma dos últimos 30 anos¹⁴.

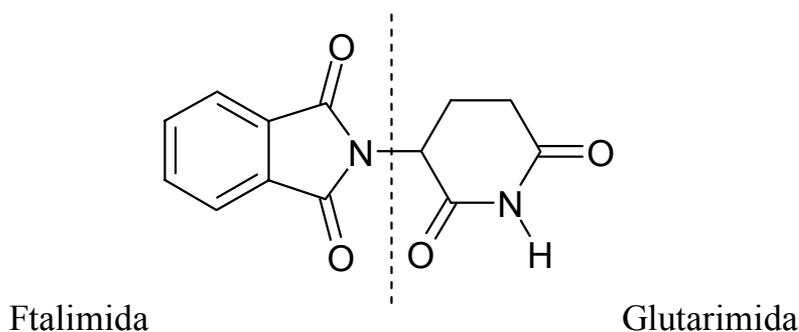
O uso da talidomida também tem se destacado em várias condições dermatológicas⁵⁸ e por este motivo é o fármaco de escolha para o tratamento do eritema nodoso leproso (ENL), uma séria condição inflamatória em pacientes com Hanseníase. O FDA aprova a sua venda para o ENL e ao mesmo tempo impõe restrições para a sua distribuição. Devido ao seu conhecido potencial em causar malformações em crianças, seu uso tem um controle muito rigoroso nos Estados Unidos¹⁵.

O objetivo desta revisão de literatura é obter informações sobre o ressurgimento da talidomida, seus efeitos terapêuticos em uma variedade de condições e os cuidados que hoje estão sendo tomados para a sua utilização.

* Correspondência:

Fac. de Farmácia – UFRGS
Av. Ipiranga, 2752/703 – 90 610-000
Porto Alegre – RS – Fone/Fax: (51) 3316 5313
E-mail: pedroef@farmacia.ufrgs.br

Figura 1 – Estrutura química da talidomida



Propriedades físico-químicas / Mecanismo de ação

A talidomida (N-alfa-ftalimido-glutarimida) (Fig. 1) é um derivado sintético do ácido glutâmico². A metodologia sintética empregada na sua obtenção explorou, numa primeira etapa, a condensação do ácido glutâmico com o anidrido ftálico, seguida da etapa chave da estratégia sintética, que consistiu na condensação do intermediário ftalimídico com amônia em temperatura elevada⁵⁹. De acordo com Eriksson et al.¹⁶, o átomo de carbono 3' na estrutura da glutarimida é assimétrico e, por isso, pode existir nas formas opticamente ativas D(+) ou L(-). A mistura racêmica é a forma comercialmente utilizada e pode haver diferença na terapêutica ou nos efeitos adversos entre as formas D(+) e L(-). Do ponto de vista prático, tentar separar os vários efeitos farmacológicos da talidomida usando um enantiômero puro torna-se sem sentido, pois as formas (+) e (-), quando administradas separadamente, sofrem rápida interconversão *in vivo* e *in vitro*. A velocidade da interconversão entre as duas formas é de 0,12 e 0,17 h⁻¹ para os enantiômeros S e R, respectivamente. Assim, cerca de 8h após a aplicação do enantiômero puro, as duas formas estão presentes no sangue em concentrações similares¹⁷.

Sofre rápida degradação em pH fisiológico e em soluções alcalinas¹⁸. Métodos alternativos para a sua análise descrevem o uso da acidificação das amostras de soro que serão utilizadas para estabilizar a talidomida durante o processo de estocagem¹⁹.

O exato mecanismo de ação da talidomida ainda não é conhecido, mas as hipóteses incluem uma diminuição dos níveis do fator de necrose tumoral (TNF), a inibição da interleucina 12 e produção e coestimulação de linfócitos CD8¹⁸. Segundo Eriksson et al.¹⁶, não há diferenças significativas entre os isômeros isolados e a mistura racêmica em suprimir o TNF alfa.

Relatos sugerem também que a talidomida tem um papel na regulação dos linfócitos auxiliares (Th2). Esta aumentaria a produção de Th2, das citocinas IL4 e IL5 e inibiria a produção dos linfócitos inflamatórios (Th1) e da citocina IFN gama em células periféricas de sangue, estimuladas por antígenos e mitógenos². O mecanismo de ação da talidomida no mieloma também não é conhecido. Estudos de laboratório, feitos com córnea de coelhos, mostram que a talidomida tem propriedades antiangiogênicas, provavelmente por bloquear a ação de potentes fatores angiogênicos como o fator de crescimento fibroblástico (bFGF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEFG)²⁰. De acordo com Rowland et al.²¹, a determinação de seu mecanismo de ação *in vitro* é complicada, devido a sua baixa solubilidade e alta velocidade de hidrólise em solventes aquosos. Para alcançar concentrações *in vivo* com sucesso é necessário dissolver o fármaco em um solvente orgânico, como o dimetil sulfoxido (DMSO).

De acordo com Shannon et al.²² e Haslet et al.²³, a talidomida tem uma baixa absorção após a administração oral. O tempo de meia-vida é em torno de 6h e é degradada por hidrólise enzimática.

Além de causar a focomelia, outras sérias malformações ou mesmo a morte fetal, outras reações adversas, incluindo sonolência, neuropatia periférica, hipotensão ortostática e neutropenia são conseqüências associadas ao seu uso²⁴.

A influência da talidomida na manifestação do eritema nodoso leproso (ENL)

A aprovação da talidomida com indicação para o ENL foi recomendada por uma divisão do FDA em setembro de 1997²⁴. Tudo começou quando, em 1963, Sheskin²⁵ utilizou-a como sedativo em pacientes com ENL e para a sua surpresa os sinais clínicos e os sintomas do ENL haviam sido atenuados após 48h do uso da talidomida. Após esta descoberta, foi confirmado que a talidomida havia sido efetiva no tratamento de pacientes com ENL nos Estados Unidos, no U.S. Public Health Service (USPHS) Hospital, em Carville, Louisiana. O estudo foi feito com 102 pacientes e cerca de 70% a 80% destes pacientes responderam ao tratamento com a talidomida, obtendo uma melhora nas lesões da pele²⁴.

A hanseníase ou lepra é uma infecção, causada pelo *Mycobacterium leprae*, que acomete predominantemente a pele e os nervos periféricos e está dividida em três tipos: tuberculóide, intermediária (borderline) e lepromatosa²⁶. Num dos extremos está a tuberculóide, que é encontrada em pacientes com um grande número de células imunes mediadoras contra o bacilo, onde este é raramente encontrado nas lesões. No outro extremo está a lepromatosa, que tem um baixo número de células imunes mediadoras contra o bacilo e este cresce profundamente na pele e nos nervos periféricos²⁷. A forma intermediária apresenta características comuns as outras duas²⁶.

De acordo com Sanchez et al.²⁷, a doença também é caracterizada por dois estados reacionais: reação reversa e eritema nodoso leproso (ENL). A reação do tipo II ou eritema nodoso leproso ocorre em pacientes lepromatosos multibacilares e inclui também a forma intermediária²⁸. Clinicamente, o ENL é caracterizado pelo aparecimento de nódulos dérmicos ou subcutâneos eritematosos, quentes, móveis, por vezes dolorosos. Ocorrem lesões eritematosas com formações de vesículas, bolhas, evoluindo muitas vezes para ul-

cerações. Manifestações sistêmicas como febre, adenomegalia, perda de peso, artralgia, mialgia, dor e sensibilidade dos nervos podem ocorrer²⁹.

Diversos estudos já demonstraram níveis elevados de TNF alfa e IL1, principalmente o TNF alfa, no curso da hanseníase^{30, 31, 32, 60}. De acordo com Sarno et al.³¹, o nível de TNF alfa é elevado no soro de pacientes com ENL. O TNF alfa, assim como a IL1, são citocinas inflamatórias com ação sinérgica sobre o endotélio capilar, levando a um aumento na permeabilidade durante a reação inflamatória *in vivo* e ensaios *in vitro*. A talidomida é o fármaco de escolha com efeito terapêutico excelente nas reações tipo II, porém com indicação limitada em mulheres em idade fértil devido à elevada teratogenicidade²⁹. Reduz a produção de TNF alfa³⁰ através do bloqueio do RNA mensageiro que comanda a produção desta citocina, o que poderia explicar o seu efeito no ENL³³.

O efeito da talidomida em reduzir os níveis séricos de TNF alfa ocasiona a melhora das manifestações locais e sistêmicas do ENL, inibindo a migração de células inflamatórias em direção às lesões²⁸.

A talidomida no tratamento do mieloma múltiplo recidivo

Atualmente, a terapia disponível para o tratamento do mieloma múltiplo (MM) pode ocasionar uma temporária regressão da doença, mas o que se tem observado é que esta tem tido um curso fatal³⁴. De acordo com Barlogie et al.³⁵ e Grosbois et al.⁶¹, poucos fármacos têm se mostrado eficazes para o tratamento do MM. Esteróides e agentes alquilantes, principalmente o melfalano e a ciclofosfamida, parecem ter um efeito anticancerígeno significativo.

A talidomida parece ser o primeiro fármaco a demonstrar uma importante atividade clínica no MM recidivo nos últimos 20 anos e, por isso, pode ser considerada como um tratamento alternativo para os pacientes tratados com terapia convencional ou àqueles submetidos a transplantes²⁰. O benefício da talidomida para pacientes com MM pode ser devido à sua habilidade em inibir o crescimento de novos vasos sanguíneos (angiogênese), fenômeno observado em muitos tumores. O crescimento destes novos vasos sanguíneos aumenta o suprimento de sangue para o tumor, alimentando assim as suas células¹⁵.

De acordo com White³⁶, o mieloma múltiplo é uma proliferação maligna descontrolada de plasmócitos. Caracteriza-se pela presença, no soro, de uma imunoglobulina monoclonal, anemia e lesões osteolíticas. Esta proteína também é chamada de paraproteína, proteína M (fator) ou proteína do mieloma. De todos os pacientes com mieloma, cerca de 50% apresentam a paraproteína IgG e 25% a IgA³⁷.

Estudos sobre o uso da talidomida em pacientes com MM recidivo e avançado mostram que pacientes tratados inicialmente com doses de 200 mg/d de talidomida, até um máximo 800 mg/d, de acordo com a tolerância de cada paciente e o decorrer do tratamento, apresentam um declínio nos níveis da paraproteína, evidenciando assim uma resposta dos pacientes ao tratamento^{38, 39, 20}. Segundo Kneller et al.³⁹, o tratamento foi bem tolerado. Alguns pacientes, devido aos efeitos adversos, tiveram que reduzir a dose, mas mesmo assim a resposta ao tratamento foi mantida.

De acordo com Rajkumar et al.²⁰, os efeitos adversos incluem a constipação, sedação excessiva, fadiga e erupção cutânea. A ocorrência de hipotireoidismo também se faz muito freqüente em pacientes com MM tratados com talidomida⁶². A neuropatia periférica pode ocorrer com um tratamento de seis meses ou mais, caracterizando-se por intensas dores nas pernas e nos pés, redução dos reflexos e ocorrência de câibras⁵⁸.

Um caso ilustrativo, num estudo feito por Rajkumar et al.²⁰, inclui uma mulher de 69 anos, submetida a um regime de quimioterapia e radioterapia, aplicada ao MM. Ela estava num estágio avançado da doença, apresentando sangramento nas gengivas e equimose extensiva. A concentração de hemoglobina era de 9,9 g/dl e a contagem dos seus leucócitos era de $14,8 \times 10^9/l$. Ela apresentava trombocitopenia com contagem de $3 \times 10^9/l$. Um exame da sua medula revelou que mais de 90% estava envolvida por mieloma e o nível da proteína M no soro era de 66g/l (IgAk). Após dois meses de tratamento com talidomida, observou-se uma significativa melhora dos sintomas e dos resultados dos testes de laboratório. A concentração de sua hemoglobina aumentou para 12,2 g/dl, a contagem dos linfócitos foi de $3,6 \times 10^9/l$. O nível da proteína M no soro diminuiu para menos de 10 g/l.

Baseado nestas evidências, a talidomida pode ser considerada como uma alternativa

para o tratamento de pacientes com MM recidivo. Munshi et al.⁴⁰ sugerem que a talidomida possa ser mais efetiva combinada com quimioterapia. Entretanto, devido à toxicidade, Rajkumar et al.²⁰ não recomendam o uso da talidomida combinada com dexametasona ou outro agente quimioterápico, exceto em algum ensaio clínico.

Atividade anti-HIV da talidomida e seus efeitos nos sintomas da Aids

O ciclo da replicação do vírus da imunodeficiência humana (HIV), agente causador da Aids, oferece muitos alvos terapêuticos. De acordo com as diferentes fases do ciclo, muitas estratégias são usadas para descobrir novos agentes quimioterápicos contra a Aids⁴¹. É provável que a talidomida possa exercer uma atividade anti-HIV através da interferência na produção do fator de necrose tumoral⁵. O TNF alfa induz diretamente a expressão do HIV da célula infectada pela estimulação do fator nuclear kappa-B, que é um fator celular de transcrição essencial para a expressão do HIV⁴².

Estudos feitos por Makonkawkeyoon et al.¹³ sugerem que o efeito estimulatório do TNF alfa na replicação do VIH1 é bloqueado *in vitro* pela talidomida em linhagem de células UI e em células mononucleares de sangue periférico de pacientes com infecção avançada de HIV e Aids. Em estudos *in vivo*, Klausner et al.⁷ observaram que a talidomida inibe a produção de TNF alfa, mas resultados contraditórios foram encontrados por Jacobson et al.⁴³ em estudos em que os níveis de TNF alfa não foram afetados ou mesmo aumentaram após o uso da talidomida. Baseado nestes resultados, torna-se necessário a realização de estudos mais aprofundados sobre o fármaco, sendo que o seu verdadeiro potencial ainda está sendo investigado⁴⁴.

Segundo Moreira et al.³³, estruturas análogas à talidomida têm demonstrado uma atividade antiviral maior que esta, quando utilizada sozinha. Recentemente, a atividade anti-HIV da talidomida, molécula presente na talidomida, foi confirmada¹³. Estudos realizados por Derpoorten et al.⁴¹ demonstram que derivados de N-1-feniltalimida, N-adamantilbenzamida e N-1-adamantiltalimida apresentam atividade antiviral.

O papel da talidomida no tratamento de muitas patologias associadas ao HIV

Tabela 1 – Combinação de baixas doses de ciclosporina (CsA) e talidomida (Tal) para avaliar o desenvolvimento da doença crônica do enxerto-versus-hospedeiro.

Fármaco (mg/Kg)	Animais avaliados	Animais com a doença do enxerto vs hospedeiro
CsA 2.5	8	8
CsA 5	8	8
CsA 10	12	10
CsA 15	12	0
Tal 1	8	8
Tal 2.5	8	8
Tal 5	8	8
Tal 10	8	8
Tal 25	8	8
Tal 50	12	0
CsA 2.5 + Tal 1	12	6
CsA 2.5 + Tal 5	12	3
CsA 2.5 + Tal 10	13	1
CsA 5 + Tal 1	10	3
CsA 5 + Tal 2.5	14	2
CsA 5 + Tal 5	19	1

Fonte: Vogelsang et al.; 1988⁴⁶.

parece ser bastante promissor. A caquexia é uma destas patologias. É caracterizada pela perda progressiva de peso e da musculatura, acompanhada de distúrbios metabólicos como anorexia ou diarreia. Considera-se a caquexia como o passo final na progressão da doença, levando à morte. A talidomida parece melhorar significativamente o quadro da caquexia. Induz o ganho de massa corporal e reverte os sintomas da mesma. O TNF alfa é considerado um fator relevante em causar a caquexia¹¹ e segundo Ravot et al.⁴⁴, o ganho de peso está associado com a diminuição da produção de TNF alfa em pacientes tratados com talidomida.

Segundo Alexander e Wilcox⁴⁵, efeitos positivos da talidomida também foram descritos no tratamento de ulcerações aftosas orais, esofagianas e genitais associadas à Aids. A causa das ulcerações aftosas não é clara, mas presume-se que seja devido a fatores imunológicos, os quais podem ser revertidos pelas propriedades imunomoduladoras da talidomida.

Num estudo conduzido pelo Aids Clinical Trials Group em New York, Estados Unidos, 55% (16/29) dos pacientes tratados com doses de 200 mg/d de talidomida apresentaram a cicatrização completa de úlceras aftosas orais, quando comparadas com um grupo placebo (7%, 2/28)⁴³.

No entanto, segundo Ravot et al.⁴⁴, embora haja indicações dos efeitos benéficos da talidomida em condições associadas ao HIV, sugere-se um cuidado e um controle no uso deste fármaco.

Atividade imunossupressora da talidomida

O uso da talidomida no tratamento de uma variedade de doenças imunes tem sido alvo de muito estudo pelos pesquisadores²⁵. Mais recentemente, o benefício da talidomida como agente imunossupressor tem sido descrito em modelo animal, na doença do enxerto-versus-hospedeiro, após transplante de medula⁴⁶ e transplante renal⁹.

A doença crônica do enxerto-versus-hospedeiro é a complicação mais freqüente

te após transplante de medula, ocorrendo em aproximadamente 40% dos pacientes que sobrevivem por 100 dias após o transplante⁴⁷. Dentre as manifestações clínicas mais comuns pós-transplante, estão a diarreia, doenças na pele, disfunção hepática e mucosites orais⁵³. Ensaios clínicos com diferentes terapias para a doença mostram que muitos pacientes respondem com sucesso ao tratamento, entretanto muitos deles não conseguem resultados satisfatórios⁴⁸.

A associação com baixas doses de ciclosporina demonstrou prevenir a rejeição aguda em transplante alogênico cardíaco em ratos⁴⁹ e de acordo com Vogelsang et al.⁴⁶ esta combinação é usada na profilaxia da doença do enxerto-versus-hospedeiro, sugerindo uma possível ação sinérgica entre estes dois fármacos.

Estudos feitos por Vogelsang et al.⁴⁶ mostram que doses de 50 mg/kg de talidomida ou 15 mg/kg de ciclosporina previnem com sucesso a doença do enxerto-versus-hospedeiro em modelo animal. Baixas doses de cada um dos compostos foram ineficientes na prevenção da doença. A combinação das doses da talidomida e de ciclosporina encontram-se na Tabela 1.

Em um estudo realizado por Huy-Pham et al.⁵⁰ observou-se interessantes propriedades imunossupressoras de um derivado da talidomida, a N-hidroxitimidomida. O estudo mostra que a N-hidroxitimidomida apresenta potencial similar e em muitos casos melhor que o da talidomida, enquanto que a combinação de cada um destes compostos com a ciclosporina A, em baixas concentrações, levam a um aumento da atividade e podem diminuir a toxicidade de ambos.

O mecanismo sinérgico entre a talidomida e a ciclosporina A não é conhecido. Estudos envolvem análise funcional e fenotípica de linfócitos de animais que receberam ciclosporina, talidomida e a combinação destes dois fármacos para tentar determinar o mecanismo sinérgico nos níveis celulares⁴⁸.

De acordo com Vogelsang et al.⁴⁶, a talidomida é bem tolerada e sua adição com a ciclosporina A melhora a velocidade de resposta à doença do enxerto-versus-hospedeiro e esta pode inclusive ser reversível com a utilização desta terapia.

Considerações finais

Tendo sido introduzida no mercado ainda na década de 50, a talidomida teve seu uso redirecionado após problemas graves associados ao seu uso. Inicialmente lançada como uma alternativa para enjôos da gravidez, ela passou a ser uma boa alternativa em uma grande variedade de doenças, como o eritema nodoso leproso e o mieloma múltiplo, entre outros. Desde então tem sido usada efetivamente no tratamento de uma variedade de condições autoimunes ou inflamatórias²².

Em 1998, o FDA aprovou, nos Estados Unidos, o uso da talidomida, mas sob um rígido controle². A Celgene, em cooperação com o FDA e com outros órgãos governamentais, como a Associação de Vítimas da Talidomida do Canadá, iniciou um programa chamado STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) com o objetivo de dispensar a talidomida de uma forma segura. O programa STEPS inclui material educativo para médicos, farmacêuticos e nenhum paciente poderá receber o fármaco, a menos que esteja participando do programa. Para os pacientes, o programa inclui teste de gravidez e métodos contraceptivos para as mulheres, documento informando o consentimento dos pacientes e um registro confidencial dirigido por grupo de estudo epidemiológico. Os médicos devem estar registrados e agir de acordo com o STEPS. Farmacêuticos também devem estar registrados e não devem aceitar prescrições de médicos que não estejam no programa⁵¹.

No Brasil, a talidomida só poderá ser indicada e utilizada no âmbito dos seguintes programas oficiais:

- a) Hanseníase (reação hansênica tipo Eritema Nodoso ou Tipo II);
- b) DST/Aids (úlceras aftóides idiopáticas nos pacientes portadores de HIV/Aids);
- c) Doenças crônicas degenerativas (lúpus eritematoso, doença enxerto-versus-hospedeiro).

Todas as vezes que for prescrita, o paciente deverá receber, juntamente com o medicamento, um Termo de Esclareci-

mento, bem como deverá ser preenchido e assinado um Termo de Responsabilidade pelo médico que a prescreveu. Pesquisas ou ensaios clínicos com a talidomida devem se adequar à legislação vigente no País, particularmente a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e serem autorizadas pela CONEP⁵².

Atualmente, há um interesse no desenvolvimento de novos compostos baseados na estrutura da talidomida, visando o aprimoramento de suas propriedades farmacocinéticas e a redução de seus efeitos teratogênicos⁵⁹. Um grande número de análogos têm sido sintetizados pela corporação Celgene, companhia farmacêutica com visão na descoberta, desenvolvimento e comercialização de novas moléculas para câncer e doenças imunológicas. Todos estes compostos são devidamente avaliados em estudos e ensaios clínicos de laboratório⁵¹.

Hoje existe muito para se descobrir sobre o mecanismo de ação da talidomida e de que forma este fármaco age no sistema imune de humanos. Apesar de suas terríveis consequências devido ao uso incorreto, o benefício da talidomida não pode ser ignorado e a sua utilização, por isso, deve ser monitorada com muito cuidado. Para o futuro, fica a esperança de que pela estrutura da talidomida possa ser possível desenvolver fármacos mais seguros e mais efetivos para o tratamento de várias doenças humanas².

SUMMARY

THALIDOMIDE – NEW PERSPECTIVES FOR ITS USE AS ANTIINFLAMMATORY, IMMUNOSUPPRESSIVE AND ANTIANGIOGENIC DRUG

The new uses of thalidomide are reviewed. It has recently been used as antiinflammatory, immunosuppressive, antiangiogenic, and antiviral agent. Although its mechanism of action is not yet understood, the advantage of its use in several diseases, such as erythema nodosum leprosum, multiple myeloma, and graft-versus-host-disease is evident. Owing to its teratogenic properties, the use of thalidomide must be very well controlled.

However, thalidomide has become a very important alternative, with new applications being studied. [Rev Assoc Med Bras 2003; 49(1): 96-102]

KEYWORDS: Thalidomide. Erythema nodosum leprosum. Multiple myeloma.

REFERÊNCIAS

1. Dally A. Thalidomide: was the tragedy preventable? *Lancet* 1998; 351:1197-9.
2. Marriot JB, Muller G, Dagleish AG. Thalidomide as an emerging immunotherapeutic agent. *Immunol Today* 1999; 20:538-40.
3. Oliveira GG. A indústria farmacêutica e o controle internacional de medicamentos. Brasília: Editora Gráfica do Senado; 1998.
4. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, Altamonte V, Beschorner WE, Jabs DA, et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host-disease. *N Engl J Med* 1992; 326:1055-8.
5. Schuler U, Ehninger G. Thalidomide: rationale for renewed use in immunological disorders. *Drug Saf* 1995; 12:364-9.
6. Ehninger G, Eger K, Stuhler A, Schuler U. Bone Marrow Transplant 1993; 12:s26-s28.
7. Klausner JD, Makonkawkeyoon, Akarasewi P, Nakata, K, Kasinrerker W, Corral L, et al. The effect of thalidomide on the pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 and *Micobacterium tuberculosis* infection. *J Acquir Immun Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 11:247-57.
8. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Özyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128:443-50.
9. Wettstein AR, Meagher AP. Thalidomide in Crohn's disease. *Lancet* 1997; 350:1445-6.
10. Youle M, Clarbour J, Farthing C, Connolly M, Hawkins D, Gazzard B. Treatment of resistant aphthous ulceration with thalidomide in patients positive for HIV antibody. *Br Med J* 1989; 298:432.
11. Reyes-Terán G, Sierra-Madero JG, DelCerro VM. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AIDS* 1996; 10:1501-7.
12. Fife, K., Howard MR, Gracie F, Phillips RH, Bower M. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma and correlation with HHV8 titre. *Int J STD AIDS* 1998; 9:751-5.
13. Makonkawkeyoon S, Limson-Pobre RN, Moreira AL, Schauf V, Kaplan G. Thalidomide inhibits the replication of human immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:5974-8.

14. FDA (Food and Drug Administration). Thalidomide promising for multiple myeloma. Available in: URL: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/results/thalidomide-and-multiple-myeloma> 1299.
15. FDA. Food and Drug Administration. FDA approves thalidomide for hansen's disease side effects, imposes unprecedented restrictions on distribution. Available in: URL:<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00887.html>.
16. Eriksson T, Bjorkman S, Roth B, Fyge A, Hoglund P. Stereospecific determination, chiral inversion in vitro pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide. *Chirality* 1995; 7:44-52.
17. Wnendt S, Zwingenberger K. Thalidomide's chirality. *Nature* 1997; 385:303-4.
18. Torano JS, Verbon A, Guchelar HJ. Quantitative determination of thalidomide in human serum with high-performance liquid chromatography using protein precipitation with trichloroacetic acid ultraviolet detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999; 734:203-10.
19. Wnendt S, Finkam M, Winter W, Ossig J, Raabe G, Zwingenberger K. Enantioselective inhibition of TNF-alpha release by thalidomide and thalidomide-analogues. *Chirality* 1996; 8:390-6., 1996
20. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Witzg TE, et al. Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:897-901.
21. Rowland TL, Mchugh SM, Deighton J, Dearman RJ, Ewan PW, Kimber I. Differential regulation by thalidomide and dexamethasone of cytokine expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacology* 1998; 40:11-20.
22. Shannon EJ, Morales MJ, Sandoval F. Immunomodulatory assays to study structure-activity relationships of thalidomide. *Immunopharmacology* 1997; 35:203-12.
23. Haslett PAJ, Corral LG, Albert M, Kaplan G. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* 1998; 187:1885-92.
24. Nightingale SL. From the food and drug administration. *J Am Med Inform Assoc* 1998; 280:872.
25. Sheskin J. Thalidomide in treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6:303.
26. Portinho CP, Meine MH, Scroferneker ML. Hipersensibilidade tipo IV. In: Scroferneker ML, coordenadora. *Notas de imunologia*. Porto Alegre: Editora da Universidade; 1996. Cap. 18, p.284-95.
27. Partida-Sanchez P, Favila-Castillo L, Pedraza-Sanchez S, Gomes-Melgar M, Saul A, Estrada-Parra S, et al. IgG antibody sub-classes, tumor necrosis factor and IFN-gama levels in patients with type II lepra reaction on thalidomide treatment. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116:60-6.
28. Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A, Nery JA, Miguel CP, Viana SM. et al. The influence of thalidomide on the clinical and immunology manifestation of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis* 1993; 168:408-14.
29. Valentini A, Nery JAC, Salles AM, Vieira LMM, Sarno EN. Edema na hanseníase: aspectos clínicos e terapêuticos. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32:1-12.
30. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn Z, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alfa production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991; 173:699-703.
31. Sarno EN, Grau GE, Vieira LMM, Nery JAC. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleucina-1 beta during leprosy reactional states. *Clin Exp Immunol* 1991; 84:103-8.
32. Silva CL, Foss NT. Tumor necrosis factor in leprosy patients. *J Infect Dis* 1989; 159:787-9.
33. Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinis A, Frindt P, Smith K, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alfa by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993; 177:1675-80.
34. Anderson KC, Hamblin TJ, Taylor A. Management of multiple myeloma today. *Semin Hematol* 1999; 36(suppl 3):3-8.
35. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D, et al. Total therapy with tandem transplant for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93:55-65.
36. White MJ. Mieloma múltiplo e macroglobulinemias. In: Wood ME, Bunn PA. *Segredos em hematologia/ oncologia*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996. Cap 35, p.186-92.
37. Fundenberg HH, Stites DP, Cadwell JL, Wells JV. *Imunologia básica e clínica*. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1980.
38. Juliusson G, Celsing F, Turesson I, Lenhoff S, Adriansson M, Malm C. Frequent good partial remission from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* 2000; 109:89-96.
39. Kneller A, Raanani P, Hardan I, Avigdor A, Levi I, Berkowicz M, et al. Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients: the revival of an old drug. *Br J Haematol* 2000; 108:391-3.
40. Munshi N, Desikan R, Zangari M. Chemoangiotherapy with DT-PACE for previously treated multiple myeloma(MM). *Blood* 1999; 94(suppl 1):123a.
41. Derpoorten KV, Balzarini J, De Clercq E, Poupaert JH. Anti-HIV activity of N-1 adamantyl-4-aminophthalimide. *Biomed Pharmacother* 1997; 51:464-8.
42. Poli G, Kinter A, Justement JS. Tumor necrosis factor alpha functions in an autocrine manner in the induction of human immunodeficiency virus expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:782-5.
43. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, Ketter N, Fahey JL, Jackson JB, et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336:1487-93.
44. Ravot E, Lisziewicz FL. New uses for old drugs in HIV infection. The role of hydroxyurea, cyclosporin and thalidomide. *Drugs* 1999; 58:953-63.
45. Alexander LN, Wilcox CM. A prospective trial of thalidomide for the treatment of HIV-associated idiopathic esophageal ulcers. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 3:301-4.
46. Vogelsang GB, Wells MC, Santos GW, Chen TL, Hess AD. Combination low-dose thalidomide and cyclosporine prophylaxis for acute graft-versus-host-disease in rat mismatched model. *Transplant Proc* 1988; 20:226-8.
47. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, Deeg HJ, Dahlberg S, Sanders JE, et al. Alternating-day cyclosporine and prednisone for treatment of high-risk chronic graft-versus-host-disease. *Blood* 1988; 72:555-61.
48. Vogelsang GB, Hess AD, Friedman KJ, Santos GW. Therapy of chronic graft-versus-host-disease. *Blood* 1989; 74:507-11.
49. Tamura F, Vogelsang GB, Reitz BA, Baumgartner WA, Herskowitz A. Combination thalidomide and cyclosporine for cardiac allograft rejection. *Transplantation* 1990; 49:20-5.
50. Huy-Pham C, Galons H, Voisin J, Zhu J, Righenzi S, Warnet JM, et al. *In Vitro* and *In Vivo* immunosuppressive potential of thalidomide and its derivate N-hydroxy-thalidomide, alone and in combination with cyclosporin A. *Int J Immunopharmacol* 1997; 19:289-96.
51. CELGENE. Disponível em: URL: <http://www.celgene.com>. Acesso em: nov. 2002.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n° 344, 12 maio de 1998.
53. Poel MHW, Pasma PC, Schouten HC. The use of thalidomide in chronic refractory graft versus host disease. *Neth J Med* 2001; 59:45-9.
54. Shek LPC, Lim DLC. Thalidomide in Behcet's disease. *Biomed Pharmacother* 2002; 56:31-5.
55. Ginsburg PM, Hanan I, Ehrenpreis ED. Treatment of severe esophageal Crohn's disease with thalidomide. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1305-6.
56. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer. *Biomed Pharmacother* 2002; 56:4-12.
57. Figg WD, Dahut W, Duray P, Hamilton M, Tompkins A, Steinberg SM, et al. A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:1888-93.

58. Chave TA, Finlay AY, Knight AG. Thalidomide usage in Wales: the need to follow guidelines. *Br J Dermatol* 2001; 144:310-5.
59. Lima LM, Fraga CM, Barreiro EJ. O renascimento de um fármaco: talidomida. *Química Nova* 2001; 24:1-15.
60. Sampaio EP, Hernandez MO, Carvalho DS, Sarno EN. Management of erythema nodosum leprosum by thalidomide: thalidomide analogues inhibit *M. Leprae*- induced TNF alfa production *in vitro*. *Biomed Pharmacother* 2002; 56:13-8.
61. Grosbois B, Decaux O, Azais I, Facon T, Avet-Loiseau H. Current treatment strategies for multiple myeloma. *Eur J Intern Med* 2002; 13:85-95.
62. Badros AZ, Siegel E, Bodenner D, Zangari M, Zeldis J, Barlogie B, et al. Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with thalidomide. *Am J Med* 2002; 112:412-3.

Artigo recebido: 30/11/2001
Aceito para publicação: 19/07/2002
