



**UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO – USC**

**Elcio Cassiola**

**TALIDOMIDA: revisão de suas propriedades físico-  
químicas e farmacológicas**

**Bauru  
2007**



**UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO – USC**

**Elcio Cassiola**

**TALIDOMIDA: revisão de suas propriedades físico-  
químicas e farmacológicas**

Monografia apresentada ao Centro de Ciências Exatas e Sociais Aplicadas da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Química, sob orientação do Prof. Dr. Vicente Alexandre de Lucca Neto.

**Bauru**

**2007**

Cassiola, Elcio.

C3456t

Talidomida : revisão de suas propriedades físico –  
químicas e farmacológicas. / Elcio Cassiola. -- 2007.  
39 f.

Orientador: Prof. Dr. Vicente Alexandre de Lucca Neto  
Trabalho de Conclusão de Curso (Química) -

Universidade do Sagrado Coração - Bauru - SP.

1. Terapêutica 2. Eridema nodoso 3. Prurido 4.  
Talidomida 5.Efeitos adversos 6.Antiangiogenica e hipnótico  
I. Lucca Neto, Vicente Alexandre de II. Título.

## **Folha de aprovação**

**Elcio Cassiola**

### **TALIDOMIDA: revisão de suas propriedades físico-químicas e farmacológicas**

Monografia apresentada ao Centro de Ciências Exatas e Sociais Aplicadas da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Química, sob orientação do Prof. Dr. Vicente Alexandre de Lucca Neto.

**Banca examinadora**

---

---

---

Bauru, 30 de Novembro de 2007.

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ari Cassiola (in memoriam) e Dolores Paleari Cassiola e ao meu irmão Eder Cassiola, e a todos aos meus familiares e colegas que acreditaram e apoiaram para mais uma etapa na minha vida, e que acreditem nesses sonhos.

# EPÍGRAFE

Sonhos

“Devemos sonhar, mas com a condição de crer em nosso sonho”;

De analisar com atenção a vida real;

De confrontar nossa observação com nosso sonho

De realizar escrupulosamente nossa fantasia.”

Acredite neles!

(Lenine)

## RESUMO

A talidomida, descoberta na Alemanha Ocidental, em 1954, mostrou vários efeitos terapêuticos antieméticos, sedativo e hipnótico. De 1959 a 1962 foram conhecidas cerca de 12.000 crianças nascidas com defeitos teratogênicos. Seu uso foi, conseqüentemente, suspenso. Entretanto, a mesma voltou a ser utilizada e verificou-se efeito benéfico no eritema nodoso leprótico. A talidomida é derivada de ácido glutâmico, é completamente absorvida pelo trato gastrintestinal e rapidamente convertida em vários metabólicos. A ligação às proteínas plasmáticas é de 94% a 96%. O fármaco e seus metabólicos são excretados principalmente pela urina. Tem ações antiinflamatórias, imunomoduladora e antiangiogênica. O principal efeito adverso é teratogênico, como 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 e hipotensão. Interage com outros fármacos: barbitúrico, clorpromazina, reserpina, álcool, serotonina e prostaglandina. O presente trabalho decorre sobre as propriedades farmacológicas e físico-químicas da talidomida, bem como alguns métodos de análise aplicados à determinação do fármaco.

Palavras-chave: terapêutica, eridema nodoso, prurido, talidomida, efeitos adversos, antiangiogênica e hipnótico.

## ABSTRACT

The thalidomide, discovered in Western Germany in 1954, showed many therapeutic anti-emetic, sedative and hypnotic effects. From 1959 to 1961, it came to knowledge that around 12,000 children were born with teratogenic problems. Consequently, its use was suspended. However, it was used again and it was found to have a beneficial effect on the nodose leprosy erythema. The thalidomide derives from glutamic acid, it is completely absorbed by the gastrointestinal tract and quickly converted into many metabolites. The connection to plasma proteins is from 94% to 96%. The drug and its metabolites are excreted mainly in the urine. It has anti-inflammatory, immunomodulatory, and anti-angiogenesis actions. The main adverse effect is teratogenic, like alterations on the limbs, ears, eyes and internal organs. It is supposed that these teratogenic effects occur from the anti-angiogenesis action. Other adverse effects: headache, skin and mouth mucosa dryness, itching, cutaneous eruption, weight gain and hypotension. It interacts with other medicines: barbiturates, chlorpromazine, reserpine, alcohol, serotonin and prostaglandins. The presented work discusses about the pharmacological and physico-chemical properties of the thalidomide, as well as some analysis methods applied to determine the drug.

Keywords: therapeutic, nodose erythema, itching, thalidomide, adverse effects, anti-angiogenesis and hypnotic.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Anomalias de formação causada pelo fármaco talidomida. ....	<b>11</b>
<b>Figura 2</b> – Talidomida durante sua rota de síntese, onde isolou um produto secundário racêmico, não-peptídico (1), que foi reconhecido como um análogo estrutural da glutelimida .....	<b>13</b>
<b>Figura 3</b> – Sínteses mais empregadas para obtenção (R.S) - Talidomida (1).....	<b>13</b>
<b>Figura 4</b> – Principais metabólitos <i>in vivo</i> da Talidomida.....	<b>13</b>
<b>Figura 5</b> – Quiralidade da molécula talidomida representando o enantiômero S (teratogénico) e o enantiômero R (sedativo).....	<b>15</b>
<b>Figura 6</b> – Intercalação da talidomida na molécula de DNA.....	<b>19</b>
<b>Figura 7</b> – Possível relação entre diversas proteínas cujas sínteses são sensíveis á ação da talidomida e o seu efeito na angiogênese e no desenvolvimento dos membros .....	<b>20</b>
<b>Figura 8</b> – Comparação entre a estrutura da talidomida S e da talidomida R, com a do desoxiguanilato .....	<b>21</b>
<b>Figura 9</b> – Estrutura química da talidomida e dos seus análogos – ImiD`s (Immunomodulatory Imide Drug) e SelCiDs (Selective CytokineInhibitory drugs) .....	<b>23</b>
<b>Figura 10</b> - Efeitos teratogénicos decorrentes do uso de talidomida durante a gravidez.....	<b>26</b>

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2. SÍNTESE</b> .....	<b>12</b>
<b>3. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS</b> .....	<b>14</b>
<b>4. QUIRALIDADE</b> .....	<b>15</b>
<b>5. TERATOGENICIDADE</b> .....	<b>16</b>
<b>6. ANÁLOGOS</b> .....	<b>22</b>
<b>7. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS</b> .....	<b>24</b>
7.1 Farmacodinâmica.....	<b>24</b>
7.2 Farmacocinética .....	<b>24</b>
<b>8. TOXICOLOGIA</b> .....	<b>26</b>
<b>9. INTERAÇÕES DE MEDICAMENTOSAS</b> .....	<b>27</b>
9.1 Medicamento-Medicamento e/ou substâncias.....	<b>27</b>
9.2 Medicamentos alimento .....	<b>27</b>
9.3 Medicamento condição clínica .....	<b>28</b>
9.4 Medicamentos exame laboratorial .....	<b>28</b>
<b>10. REAÇÕES ADVERSAS</b> .....	<b>29</b>
10.1 Classificações por incidência .....	<b>29</b>
10.1.1 Mais frequentes .....	<b>29</b>
10.1.2 Menos frequentes .....	<b>30</b>
10.1.3 Raras.....	<b>30</b>
10.2 Classificações por sistemas .....	<b>30</b>
10.2.1 Reações músculo-esquelético .....	<b>30</b>
10.2.2 Reações cardiovasculares .....	<b>31</b>
10.2.3 Reações hematológicas e dos órgãos hematopoiéticos .....	<b>31</b>
10.2.4 Reações geniturinárias .....	<b>31</b>
10.2.5 Reações dermatológicas .....	<b>32</b>
10.2.6 Reações gastrintestinais.....	<b>32</b>
10.2.7 Reações centrais .....	<b>32</b>
10.2.8 Reações respiratórias .....	<b>33</b>
10.2.9 Reações imunológicas .....	<b>33</b>
10.2.10 Reações metabólicas e ou endócrinas.....	<b>33</b>
10.2.11 Reações oftalmológicas.....	<b>33</b>
10.2.12 Outras reações .....	<b>34</b>
<b>11. EFICÁCIAS TERAPÊUTICAS</b> .....	<b>35</b>
<b>12. NOVAS APLICAÇÕES</b> .....	<b>36</b>
<b>13. O USO DO MEDICAMENTO NA GRAVIDEZ</b> .....	<b>37</b>
<b>14. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>38</b>
<b>15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>39</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Lançada em 1950 no mercado, a talidomida, conhecida como sedativo-hipnótico, visava como vantagem a ausência dos efeitos indesejáveis dos barbitúricos. Este medicamento supostamente seguro foi responsável por uma epidemia iatrogênica que vitimou milhares de pessoas, cujas mães haviam utilizado-a na gestação. A talidomida foi introduzida pela empresa alemã Company Chemie Grunenthal, que em pouco tempo comercializava o medicamento em 46 países com diversos nomes como: Sedalis, Softenon, Distaval e Contergan, (Campos, 2006).

Ainda que, todas essas marcas eram consumidas sem prescrição médica, onde a empresa disseminava a idéia de que se tratava de uma droga multipotente e livre de efeitos colaterais.

A Grã-Bretanha começou a comercializar o produto através da Distillers Biochemicals Ltd, com o nome comercial de Contergan, preocupada com o lucro, até enviou folhetos aos médicos afirmando que o Contergan podia ser administrado com segurança para gestantes e mães no processo de aleitamento materno, sem quaisquer efeitos adversos.

Mas com toda essa descoberta, em 1959, começaram aparecer na Alemanha relatos médicos sobre o aumento da incidência do nascimento de crianças com um tipo peculiar de má-formação congênita, caracterizada pelo desenvolvimento defeituoso dos ossos longos dos braços e pernas e cujas mãos e pés variavam entre o normal e o rudimentar, a essa síndrome foi dada o nome de focomelia (fig.1).

Não tinham certeza de qual medicamento estava provocando aquelas malformações, já que a indústria farmacêutica estava em sua era de ouro, lançando no mercado uma enorme quantidade de produto e variedade. Foi em novembro de 1961, que Lenz levantou a hipótese que as malformações estavam ocorrendo, devidas ao uso da talidomida durante a gestação. Essa hipótese foi reforçada por Mc Bride em 1961 que estabeleceu a correlação entre o uso da talidomida em gestantes e o desenvolvimento das referidas anormalidades congênitas.

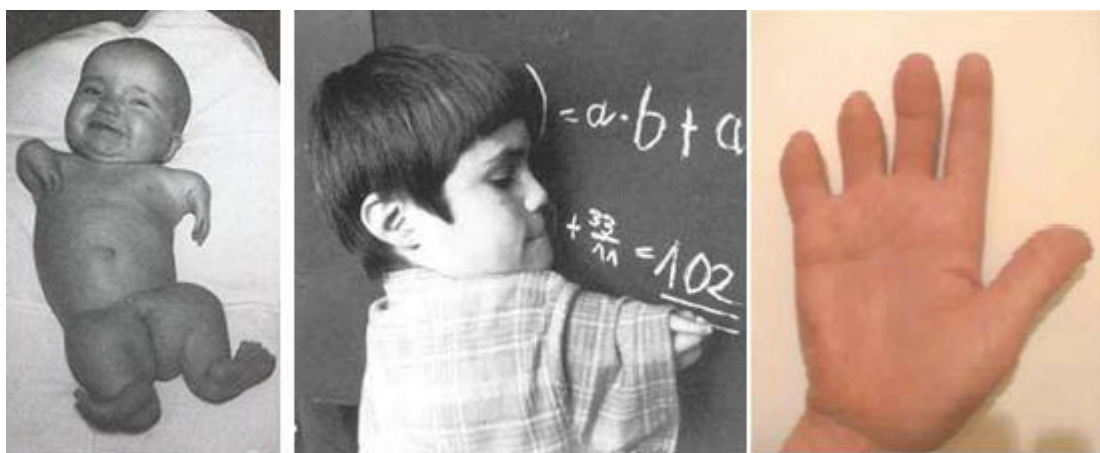
Então, em 1962, a talidomida foi retirada do mercado, mas já era tarde, ela deixou para trás cerca de 10.000 a 15.000 crianças com malformações em todo o

mundo, exceto o EUA que a Food and Drug Administration (FDA), que não liberou o medicamento devido à exigência sobre a comprovação da segurança do fármaco.

Apesar de ser banido do mercado em 1961, o Brasil utilizou esse medicamento até 1965. Onde nessa mesma época que um dermatologista israelita, Jacob Sheskin, relatou a administração da talidomida em um paciente com Erythema Nodosum Depressum (ENL), com o princípio de tratar de insônia e acabou obtendo resposta no quadro inflamatório com cicatrização total das feridas. Em 1998, a FDA liberou a droga no tratamento do ENL de moderado à grave e na terapia.

Oliveira (1999), mostra que apesar dos estudos demonstrarem a eficácia da talidomida no tratamento de várias doenças, como: o tratamento de nodoso leproso, mieloma múltipla, caquexias, ulcerações aftosas orais, esofagramas, genitais associadas a Aids, também desperta o interesse por suas propriedades antiangiogênicas, obtendo sucesso em pacientes com câncer de próstata.

E mesmo assim é difícil fazer vigilância desse fármaco devido a sua gravidade e dos seus efeitos tóxicos conhecidos, assim este trabalho, contribuirá com uma revisão descritiva da literatura sobre o histórico do surgimento da talidomida, sobre suas propriedades físico-químicas e farmacológicas, assim como os efeitos teratogênicos e o ressurgimento desse fármaco em efeitos terapêuticos.



**Figura 1** – Anomalias de formação causada pelo fármaco talidomida.  
Fonte: Ferreira e Teixeira (2006).

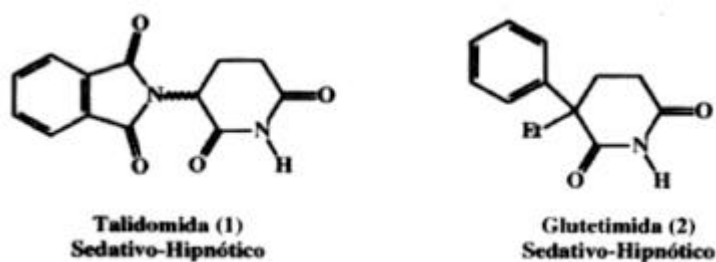
## 2. SÍNTESE

A talidomida, [(+/-) 2-(2,6-dioxo-3 - piperidinil) - 1H-isoindol - 1,3 - (2H) - diona ou (+/-) - ftalimido glutarimida (1) (Fig. 7), foi sintetizada objetivando a preparação de pequenos peptídeos úteis na produção de novos antibióticos. Durante a rota sintética, Wilhelm Kunz isolou um produto secundário, racêmico, não-peptídico (1), que foi reconhecido como um análogo estrutural da glutetimida (2). Posteriormente, o perfil sedativo-hipnótico de (1) foi bem caracterizado (fig. 2) (Lima, 2001).

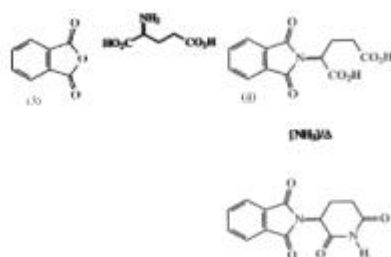
Para (Froehlich, 2003), uma das sínteses mais empregadas para obtenção da (R,S) - talidomida (1), consiste numa primeira etapa, a condensação do (R,S) - ácido glutâmico com anidrido ftálico (3), seguindo de uma etapa chave, que consiste na condensação do intermediário ftalimídico (4) com amônia em temperatura elevada (fig. 3).

Os estudos, ex-vivos, do metabolismo da talidomida (1) permitem evidenciar sua instabilidade em solução aquosa, em diferentes valores de pH. Em pH = 6,0 observou a hidrólise espontânea do anel glutarimídico, originando os derivados (2) - (ortocarboxi-benzamido), e glutarimída (5) e (6) como principais metabólitos (fig. 4).

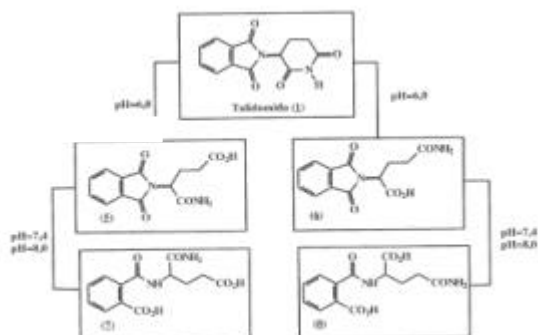
Entretanto, em pH fisiológico (pH=7, 4) a talidomida sofre cerca de 28% de metabolização na primeira hora de ensaio, sendo as principais metabolizações formadas e identificadas como produtos de hidrólise do anel ftalimídico e glutarimídico, originando os compostos (7) e (8), (fig. 4).



**Figura 2** – Talidomida durante sua rota de síntese, onde isolou um produto secundário racêmico, não peptídico (1), que foi reconhecido como um análogo estrutural da glutetimida.  
Fonte: Lima L.M, Fraga, A.C.M e.Barreiro, E.J. (2001).



**Figura 3** – Sínteses mais empregadas para obtenção (R,S) - Talidomida (1).  
Fonte: Lima L.M, Fraga, A.C.M e.Barreiro, E.J. (2001).



**Figura 4** – Principais metabólitos *in vivo* da Talidomida.  
Fonte: Lima L.M, Fraga, A.C.M e.Barreiro, E.J. (2001).

### 3. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

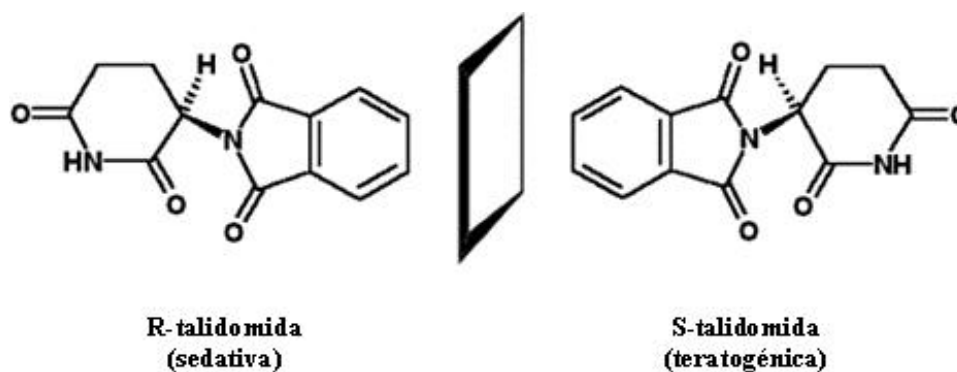
A talidomida (2-ftalimidogluterimida) tem peso molecular de 258,2 e sua fórmula empírica é  $C_{13}H_{10}N_2O_4$ . Pó cristalino branco podendo apresentar variações amarelas. Praticamente inodoro, solúvel em sulfóxido de metila e pouco solúvel em água e álcool etílico e muito solúvel em dioxano, DMF e piridina, seu intervalo de fusão é de 269-271 °C. Onde na molécula, a glutarimida apresenta um centro assimétrico simples e pode existir em duas formas opticamente ativas: S (-) e R (+), que apresentam rotação óptica igual a zero.(Campos, 2006).

## 4. QUIRALIDADE

Entre os fármacos mais vendidos em nosso país, existem alguns que apresentam uma particularidade em sua estrutura. Alguns desses fármacos são quirais ou tem quiralidade, ou seja, tem em sua estrutura um ou mais átomos que tem a sua orientação tridimensional muito bem definida. A modificação dessa orientação pode levar á diminuição do efeito biológico, a sua total supressão ou ao aparecimento de um efeito biológico adverso (Coelho, 2001).

A essa modificação dá-se o nome de quiralidade que é um atributo geométrico, onde um objeto que não pode ser sobreposto a sua imagem especular, ou seja, quiral, enquanto que um objeto aquiral é aquele em que sua imagem especular pode ser sobreposta ao objeto original. Um exemplo clássico é a talidomida (fig.5), conhecida como sedativo e utilizada no tratamento de náuseas, muito comum no período inicial da gravidez (Lima, 2001).

A talidomida administrada como uma mistura racêmica, ou seja, uma mistura composta pelos seus dois enantiômeros, em quantidades iguais, trazia com ela o enantiômero S e apresentava uma atividade teratogênica, ou seja, foi identificada como sendo estereosseletiva, tendo-se o enantiômero de configuração absoluta (S) como eutômero que levava a má formação congênita.



**Figura 5** – Quiralidade da molécula talidomida representando o enantiômero S (teratogénico) e o enantiômero R (sedativo).

Fonte: Coelho, F.A.S. (2001)



## 5. TERATOGENICIDADE

O termo teratogenicidade provém do grego “teratos” que significa monstro. O sentido original da palavra refere-se a malformações anatômicas macroscópicas, embora atualmente tenha se expandido sua definição para englobar anomalias mais sutis como atraso intrauterino e distúrbios bioquímicos e psicomotores.

Embora várias hipóteses tenham sido postuladas para explicar os efeitos da talidomida, o mecanismo bioquímico responsável pela resposta embriotóxica em humanos e cobaias permanece obscuro e contraditório. A dificuldade de se concluir sobre o mecanismo de indução de teratogenicidade por “*in vitro*” e “*in vivo*” é, entre outros fatores, reflexo da sua baixa solubilidade e instabilidade na biofase. Por outro lado, as distinções interespecies quanto aos processos farmacocinéticos de absorção, metabolização, bioativação e eliminação à despeito do comportamento diferenciado, depende do modelo animal empregado, o que dificulta a extrapolação para humanos, dos processos farmacocinéticos, explicam as diferenças de sensibilidade aos seus efeitos teratogênicos.

Dentre as diversas hipóteses relatadas na literatura para explicar o mecanismo de teratogenicidade da talidomida, encontra-se a hipótese de proposta assentes na sua capacidade de:

- Inibir a produção de certas integrinas;
- Produzir lesões oxidativas no DNA, embora as lesões oxidativas possam provocar mutações e esta comprovada que a talidomida não é mutagênico;
- Contrair a capacidade estimuladora do IGF-1 (insuline-like growth factor type 1) e do FGF-2 (fibroblast growth factor type 2) no desenvolvimento dos tecidos embrionários.

Para (Ferreira, 2006), a estrutura da talidomida assemelha-se a estrutura das bases púricas do DNA – adenina (A) e guanina (G), e quando em soluções tem a capacidade de se ligar mais rapidamente a guanina do que a adenina, não apresentando praticamente nenhuma afinidade para os outros nucleóticos – citosina

(C) e timina (T). Durante o desenvolvimento embrionário, a talidomida afeta o IGF-1 e o FGF-2, que estimulam sinergicamente a transcrição das subunidades av e b3 dos genes das integrinas, o que ocorre através de um intermediário que é um fator específico promotor da transcrição (promoter-specific transcription factor), denominado Sp1 que apresenta a capacidade de se ligar às regiões promotoras ricas em G destes genes. Os dímeros avb3 estimulam a angiogênese no desenvolvimento dos membros, o que permite o seu alongamento, e também em outras estruturas, como é o caso do ouvido.

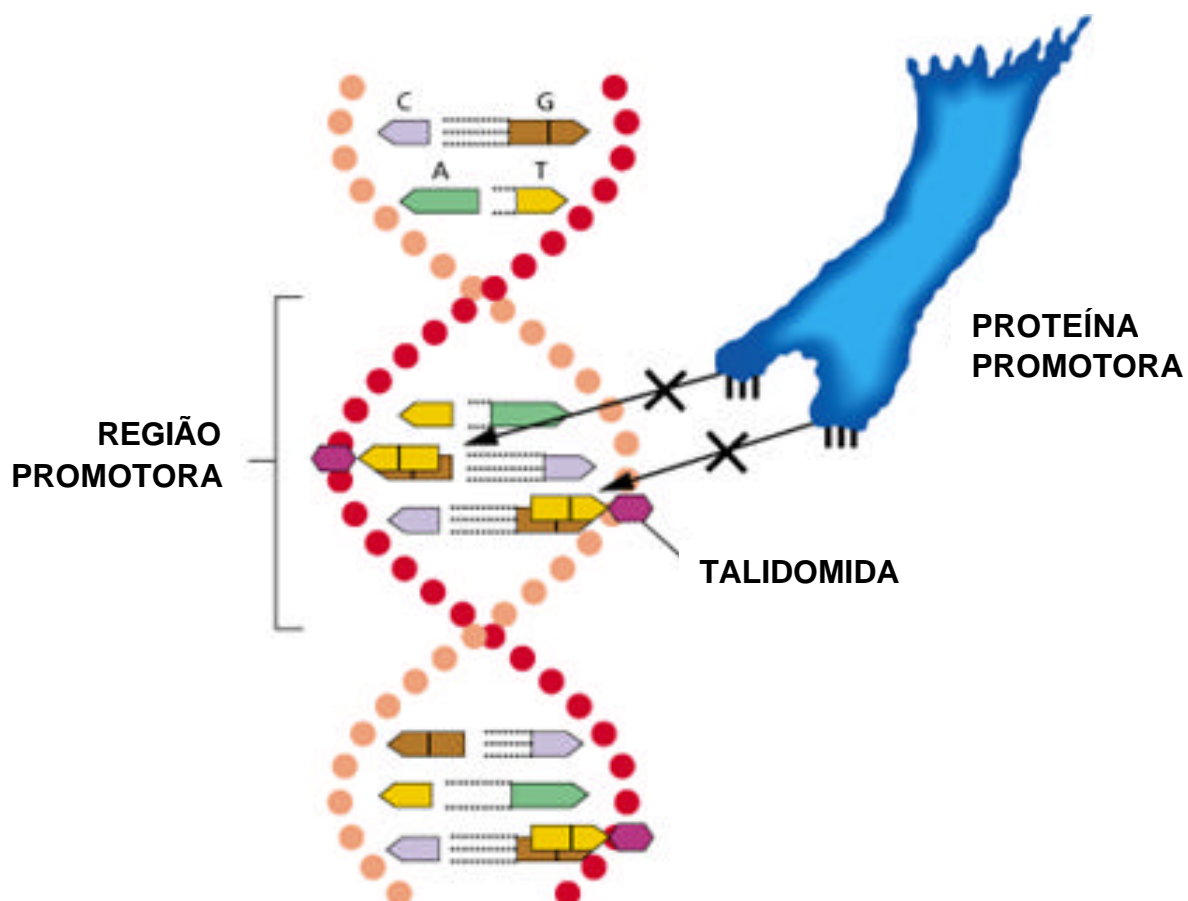
Para estimular a angiogênese nos membros que se desenvolvem, o FGF-2 e o IGF-1 ligam-se a receptores protéicos nas células epiteliais dos vasos sanguíneos, ocorrendo uma cascata de reações, das quais resultam a formação das integrinas av e b3, que por sua vez estimulam a angiogênese (fig. 6). A capacidade de se intercalar em zonas do DNA ricas em G, permite à talidomida bloquear os genes que codificam para o IGF-1 e para o FGF-2, já que se intercala nas regiões promotoras destes genes bloqueando o acesso do fator Sp1 e a consequente transcrição dos genes. A talidomida ou um dos seus metabólitos tem a competência de se ligar às GC boxes dada a sua maior afinidade para estes dois nucleótidos.

Aproximadamente 91% de todas as regiões promotoras contêm a seqüência TATA, CCAAT, ou ambas, e apenas 9% não possuem nenhuma das duas, portanto a talidomida não afeta grande parte das regiões promotoras, porque estas apresentam maioritariamente os nucleótidos A e T, e assim muitos tecidos no desenvolvimento embrionários não são alvos dos efeitos embriotóxicos da talidomida.

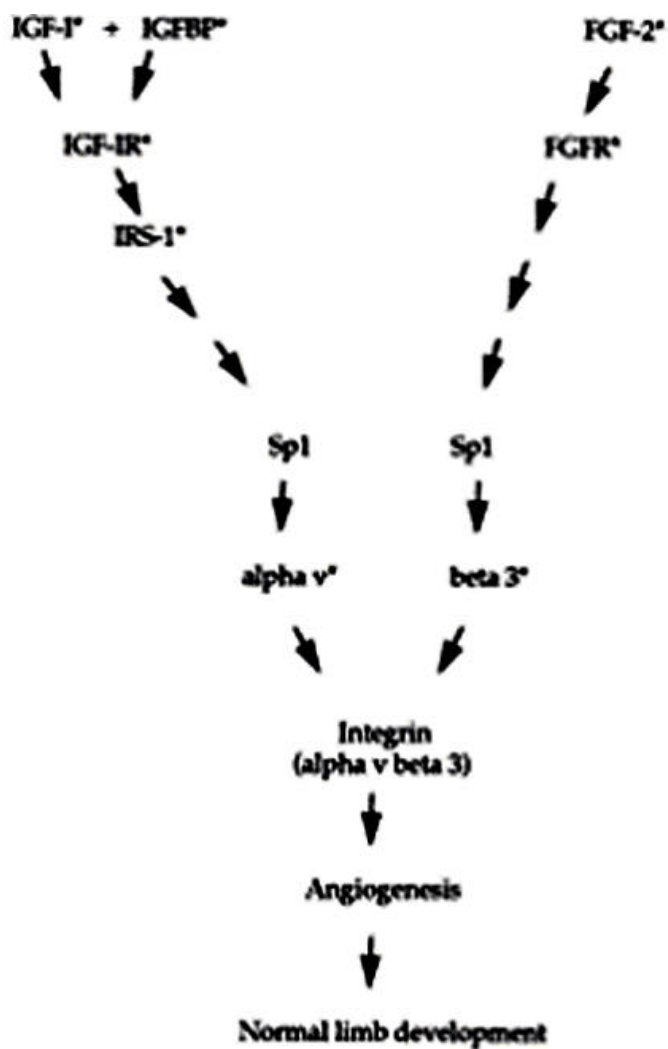
A ação antitumoral da talidomida pode ser explicada devido a sua capacidade antiangiogênica, resultante desta intercalação específica no DNA. A explicação da teratogenicidade da talidomida, baseando-se na sua capacidade de intercalação no DNA, permite também explicar o porquê de certos análogos amino-substituídos não apresentam também teratogenicidade enquanto que mantêm a capacidade de inibir a produção de TNF-a (fig.7).

Estudos realizados utilizando-se modelos representativos do DNA e da molécula de talidomida e dos seus análogos revelaram que não existe espaço suficiente para a talidomida ou qualquer um dos seus metabólitos primários para que

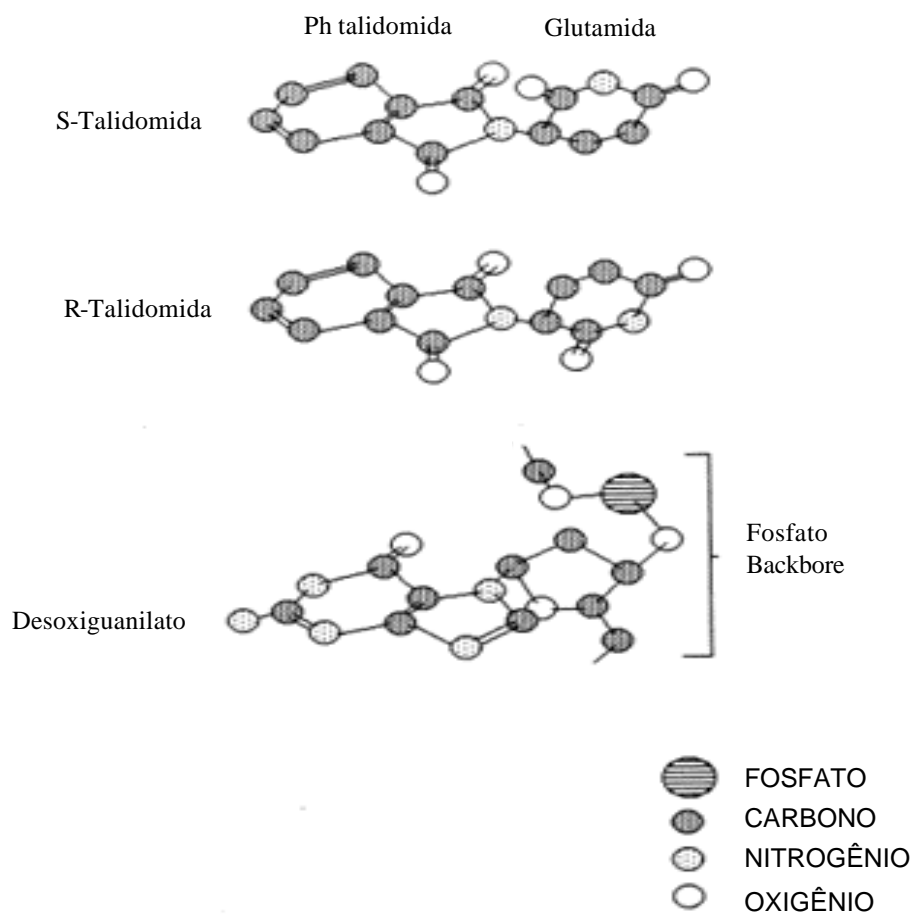
se intercalem no sulco menor da dupla hélice de DNA, devido ao espaço limitado entre os nucleótidos e as ligações açúcar-fosfato. Em contrapartida, a S-talidomida com a sua porção glutarimida posicionada a cerca de 30 graus da sua porção ftatilimida, encaixa perfeitamente no sulco maior, nas zonas ricas em purinas quando a porção glutarimida esta direcionada para a extremidade da molécula de DNA. Com a orientação o oxigênio de cada grupo carbonilo do anel glutarimida esta afastado das ligações açúcar-fosfato e quando a porção glutarimida esta posicionada na direção da extremidade devido aos impedimentos estéricos entre os oxigênios dos grupos carbonilos e o esqueleto fosfatado, enantiômero-S não consegue-se intercalar na molécula de DNA. O enantiômero R, por sua vez, não apresenta teratogenicidade porque não consegue se encaixar na molécula do DNA quer quando a porção do anel glutarimida esteja direcionado para a extremidade, porque o oxigênio de um dos grupos carbonilo aproxima-se demasiado das ligações açúcar-fosfato, quer quando o anel glutarimida se direcina para a extremidade, devido a impedimentos estéricos tal como ocorre para o enantiomeros S (fig. 8) (Ferreira, 2006).



**Figura 6** – Intercalação da talidomida na molécula de DNA.  
Fonte: Ferreira e Teixeira (2006).



**Figura 7** – Possível relação entre diversas proteínas cujas sínteses são sensíveis á ação da talidomida e o seu efeito na angiogênese e no desenvolvimento dos membros.  
Fonte: Ferreira e Teixeira (2006).



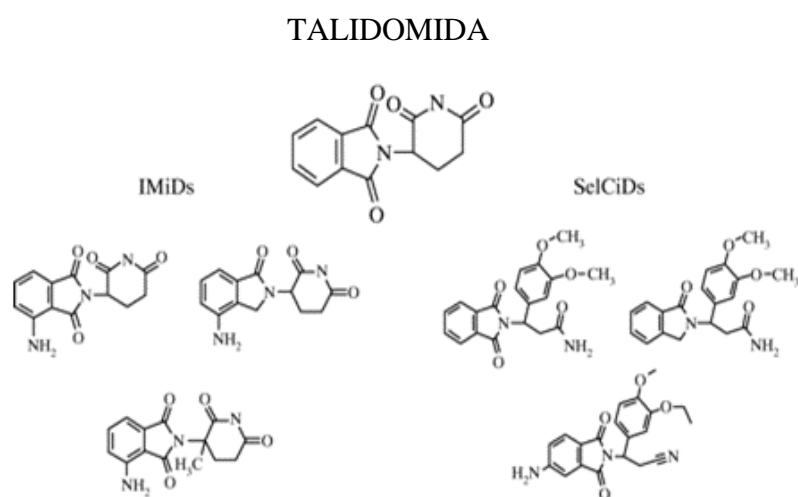
**Figura 8** – Comparação entre a estrutura da Talidomida S e da talidomida R, com a do desoxiguanilato.

Fonte: Ferreira e Teixeira (2006).

## 6. ANÁLOGOS

A redescoberta da talidomida aumentou o seu uso experimental em inúmeras doenças oncológicas e em doenças com caráter inflamatório. As suas propriedades despertam os interesses no desenvolvimento de compostos análogos que apresentam as suas propriedades imunomoduladoras sem, no entanto, provocarem os seus desastrosos efeitos secundários. Recentemente, inúmeros compostos foram desenvolvidos e surgiu uma nova classe de fármacos que se dividi em dois grupos: No primeiro temos os ImiDs (Immunomodulatory Imide Drugs) que inibem o TNF- $\alpha$ , a IL-1, IL-6, IL-12 e estimulam a produção de IL-10, e no segundo, temos os SelCiDs (Selective CytokineInhibitory Drugs) , que apresentam também potente ação inibidora do TNF- $\alpha$ , mas atuam de forma mais seletiva não afetando a produção de outras citocinas (Ferreira, 2006).

Entre as classes dos ImiDs, o fármaco mais representativo é a Lenalidomida (fig.9). Estas novas classes de fármacos apresentam as propriedades imunomoduladoras e anti-angiogénicas da talidomida cerca de 50000 vezes potenciadas, e a ausência dos efeitos teratogénicos fazem com que constituam uma promessa no tratamento do cancro. Estudos evidenciam que a lenalidomida não é teratogénica nos coelhos, que é uma espécie sensível aos efeitos da talidomida e os ImiDs representam compostos de segunda geração com novos mecanismos na ação anticancerígena, e com grande potencial terapêutico devendo a sua farmacologia ser confirmada nos ensaios clínicos.



**Figura 9** – Estrutura química da talidomida e dos seus análogos – ImiD's (Immunomodulatory Imide Drug) e SelCiDs (Selective Cytokine Inhibitory drugs).  
Fonte: Ferreira e Teixeira (2006).



## 7. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Farmacodinâmica

Conforme (Ferreira, 2006), o mecanismo da talidomida ainda não foi descoberto, mas pode estar relacionado aos efeitos imunomoduladores e sua ação anti-inflamatória e sua atividade antiangiogênica.

A compreensão de atuação da talidomida "*in vivo*" tem sido dificultada pela interconversão espontânea dos enantiômeros S e R, o que impossibilita a total separação de seus respectivos efeitos. Os resultados dos efeitos imunomoduladores da talidomida têm sido controversos, evidências apontam que a talidomida não atua diretamente na diminuição da proliferação dos linfócitos.

Contudo, observam-se diferentes efeitos na estimulação de células T, alteração nas respostas das células T e inibição da proliferação dos linfócitos T. A talidomida parece também induzir uma mudança na resposta dos linfócitos T, a alteração no tipo de resposta verifica-se no sentido de deixar de ocorrer uma resposta imune e observa também uma inibição da proliferação de células T, já estimuladas.

O efeito da talidomida na diminuição dos níveis de TNF- $\alpha$ , provavelmente deve-se a uma aceleração na degradação do mRNA que codifica para o TNF- $\alpha$ . A ação antiangiogênica da talidomida é causada pelo seu potente efeito sobre o fator de crescimento vascular endotelial e sobre o fator de crescimento básico dos fibroblastos.

### 7.2 Farmacocinética

O estudo de farmacocinética da talidomida está limitado, dessa forma, a sua farmacocinética tem sido conhecida através de estudos realizados em animais e no

homem. Os resultados obtidos são muito variáveis e por isso o perfil farmacocinético da talidomida ainda não foi totalmente caracterizado.

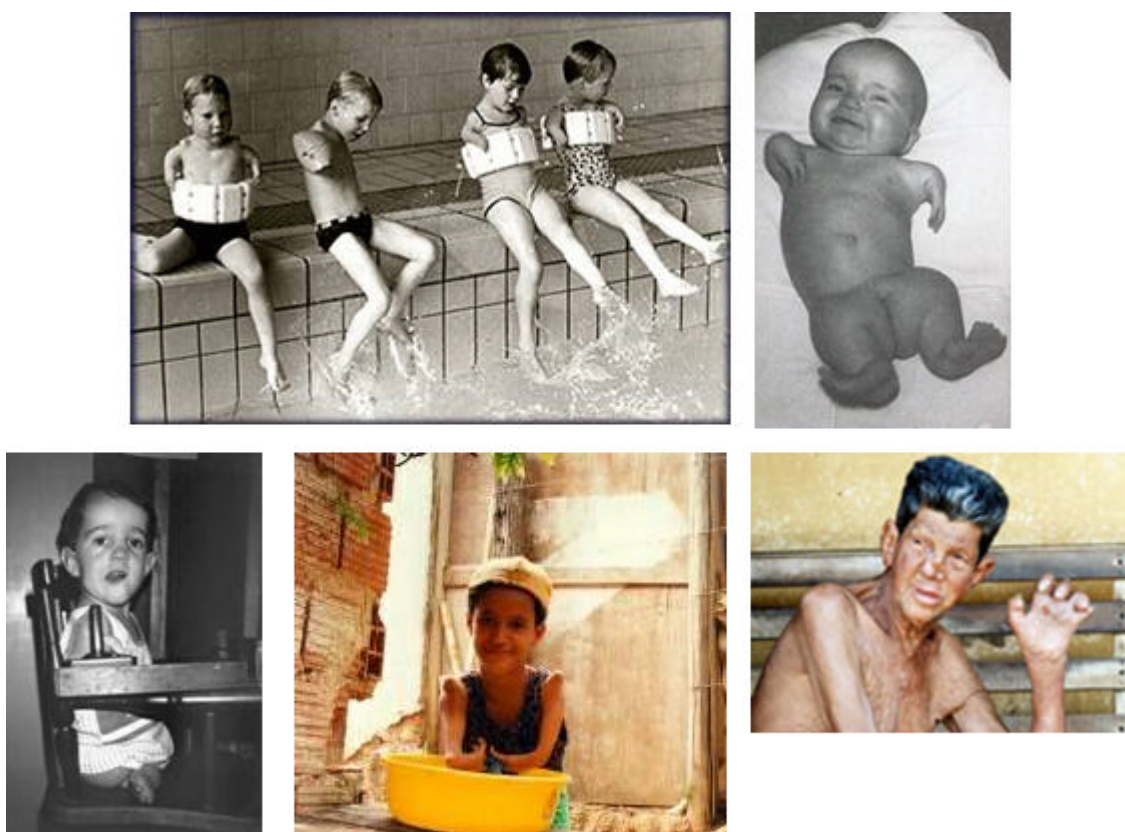
A absorção, a biodisponibilidade e a biotransformação não foi estudada em humanos. Pela reduzida hidrossolubilidade, a absorção da talidomida pelo trato gastrointestinal é lenta e a biodisponibilidade varia de 67 a 93%. Os portadores de hanseníase podem ter um aumento da biodisponibilidade, quando comparado a indivíduos saudáveis. A distribuição é de aproximadamente 121 L em indivíduos saudáveis e 78 L em portadores do HIV, e ela tem capacidade de se distribuir extensivamente por todos os fluidos e tecidos biológicos. O tempo de meia é de aproximadamente 8,7 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é elevada (Campos, 2006).

Estudos em animais demonstraram concentrações elevadas no trato gastrointestinal, fígado e rins, e baixas no músculo, cérebro e tecido adiposo. A talidomida atravessa a barreira placentária, mas não foi determinado se está presente no líquido ejaculatório.

Nos animais, a principal via de degradação parece ser uma clivagem hidrolítica não enzimática, produzindo sete produtos principais de hidrólise e no mínimo cinco produtos menos significativos. O medicamento parece não inibir seu próprio metabolismo. Entretanto, pode interferir na indução enzimática promovida por outros compostos. Portanto, ela é rapidamente excretada na urina e pela vias renais. Taxa de depuração é de 1,15 ml/minuto e menos de 0,7% do fármaco; é excretado sob a forma inalterada nas fezes e o produto final do metabolismo é o ácido ftálico (Campos, 2006).

## 8. TOXICOLOGIA

A mais séria reação da talidomida, documentada em humanos, é a capacidade de causar danos severos ao feto, isto é, a teratogenicidade (fig.10). Os riscos de nascimentos com malformações, onde afeta principalmente os braços e pernas ou levando a morte fetal durante o período crítico da gestação, ou seja, de 21 a 56 dias após a concepção. Fora desse período o risco é desconhecido, mas pode ser significativo. Neuropatia periférica é uma reação potencialmente severa, pode ocorrer após longo período de exposição (meses) e pode ser irreversível, foi relatada neutropenia (redução no número de células brancas do sangue, febre, arrepio e inflamação da garganta), associada ao uso da talidomida.



**Figura 10** - Efeitos teratogênicos decorrentes do uso de talidomida durante a gravidez.  
Fonte: Ferreira e Teixeira (2006)

## **9. INTERAÇÕES DE MEDICAMENTOSAS**

### **9.1 Medicamento - medicamento e/ou substâncias**

Álcool, barbituratos, clorpromazina, antidepressivos, relaxantes musculares e outros medicamentos depressores do sistema nervoso central e reserpina, por serem um sedativo potente, a administração concomitante pode aumentar os efeitos depressores sobre o sistema nervoso central. A redução da dose da talidomida ou dos outros depressores centrais pode ser necessária. Foi demonstrado que a talidomida pode causar neuropatia periférica e pode ser irreversível. Outros medicamentos associados ao desenvolvimento da neuropatia devem ser utilizados com cautela e o paciente deve ser clinicamente monitorado.

Carbamazepina, griseofulvina, rifabutina e rifampicina, inibidores das proteases como indinavir, nelfinavir ou saquinavir, reduzem a efetividade dos contraceptivos.

Recomenda-se abstenção sexual ou a utilização concomitante de outros métodos de contracepção eficazes e altamente efetivos.

### **9.2 Medicamento-alimento**

A administração concomitante da talidomida com alimentos gordurosos pode aumentar em 6 horas o tempo necessário para atingir o pico de concentração plasmática.

### **9.3 Medicamento-condição clínica**

Pacientes com hanseníase podem ter um aumento da biodisponibilidade da talidomida quando comparado aos indivíduos saudáveis.

### **9.4 Medicamento-exame laboratorial**

Não foram verificadas interferências em técnicas ou resultados de testes laboratoriais em usuários que administravam talidomida.

## **10. REAÇÕES ADVERSAS**

A mais séria reação da talidomida, documentada em humano, é a teratogenicidade. O risco de nascimento com malformações, especialmente, focomelia ou morte é extremamente alto durante o período crítico da gestação (35 e 50 dias após a última menstruação). O risco de malformações fora desse período é desconhecido, mas pode ser significativo. Estudos realizados contra-indicam a utilização da talidomida em todo o período de gestação.

### **10.1 Classificação por incidência**

#### **10.1.1 Mais freqüentes**

Neuropatia periférica, isto é, tinido, formigamento, queimação, dormência ou dor nas mãos, braços, pés ou pernas e fraqueza muscular. É uma reação adversa comum e potencialmente severa do tratamento com talidomida. Geralmente ocorre após longo período de exposição (meses) e pode ser irreversível. A lesão pode surgir antes que o usuário apresente qualquer sintoma, por isso o medicamento não deve ser administrado em usuários que apresentam indícios de neuropatia ou encefalopatia pré-existente. O paciente deve ser acompanhado, mensalmente, nos três primeiros meses da terapia para detectar sinais precoces de neuropatia. A neuropatia secundária ao medicamento é incomum em indivíduos hansenianos, provavelmente pelo curto período, uma a duas semanas, de administração de doses elevadas.

Se houver neuropatia induzida pelo medicamento, a administração deve ser suspensa para limitar a lesão, se clinicamente conveniente.

Usualmente, o tratamento pode ser reiniciado se a neuropatia regredir ao estado basal.

Foi relatada neutropenia associada ao uso da talidomida. O tratamento não deve ser iniciado se a contagem absoluta de neutrófilos estiver baixa, (menor que  $750/\text{mm}^3$ ). Se a contagem ficar menor que  $750/\text{mm}^3$  durante o tratamento, o regime posológico deverá ser reavaliado e, se persistir, deve-se considerar a suspensão do medicamento, se clinicamente conveniente.

### **10.1.2 Menos freqüentes**

Secura da boca ressecamento da pele, cefaléia, aumento do apetite, alterações de humor e edema em membros inferiores.

### **10.1.3 Raras**

Hipersensibilidade (febre, diminuição da pressão arterial, batimento cardíaco acelerado, rash cutâneo), mais freqüentemente observada em portadores de HIV.

## **10.2 Classificação por sistemas**

### **10.2.1 Reações músculo-esquelético**

Neuropatia periférica, dores nas costas (4,2% a 5,6%) e pescoço (4,2%), rigidez do pescoço (4,2%), artrite, síndrome do túnel do carpo, dores musculares, hipertonia, mialgia, miastenia, fragilidade óssea, distúrbios nas articulações,

contração dos membros superiores e inferiores, tremor intermitente e câimbras musculares. O tratamento deve ser imediatamente interrompido se for observada neuropatia induzida pela talidomida. Normalmente, o tratamento pode ser reiniciado somente se a neuropatia retornar ao estado basal.

Recomenda-se que os usuários sejam submetidos ao exame neurológico antes de iniciar a administração de talidomida.

### **10.2.2 Reações cardiovasculares**

Batimento cardíaco irregular, hipertensão, angina pectoris, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial, isquemia cerebral, acidente vascular cerebral, parada cardíaca, infarto do miocárdio, palpitação, trombose e distúrbios vasculares periféricos (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006).

### **10.2.3 Reações hematológicas e dos órgãos hematopoiéticos**

Neutropenia (febre, arrepio e inflamação da garganta), leucopenia (16,7% a 25%), anemia (5,6% a 12,5%), eosinofilia, granulocitopenia, leucemia, anormalidades na série vermelha, trombocitopenia e aumento do baço (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006).

### **10.2.4 Reações geniturinárias**

Falência renal (sangue na urina, redução da diurese), hematuria (11,1%), albuminúria (3,1% a 8,3%), impotência (2,8% a 8,3%), incontinência urinária, enurese e piúria (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006).



### **10.2.5 Reações dermatológicas**

*Rash* cutâneo (moderada a grave, mais freqüente em portadores do vírus HIV), pele ressecada, transpiração (12,5%), acne (3,1% a 11,1%), dermatite fúngica (4,2% a 9,4%), distúrbios da unha (3,1% a 4,2%), alopecia, rash maculopapular, reação do tipo nodoso, necrose da pele, angioedema, herpes simplex, neoplasia benigna da pele descoloração da pele, seborréia, edema facial, celulite e urticária (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006).

### **10.2.6 Reações gastrintestinais**

Hemorragia e intolerância gastrintestinal (constipação, diarreia, náusea), secura da boca (8,3%), náusea (4,2% a 12,5%), diarreia (4,2% a 11,1%), dor abdominal, colite, disfagia, esofagite, aumento da glândula parótida, estomatite, descoloração da língua, distúrbios do paladar, vômitos e eructação e dispepsia (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006).

### **10.2.7 Reações centrais**

Sonolência (36,1% a 37,5%), vertigem (4,2% a 19,4%), nervosismo (2,8% a 9,4%), insônia (9,4%), agitação (9,4%), vertigo, tremor, confusão, euforia, hiperestesia, dificuldade de manter a orientação do corpo no espaço, ataxia, redução da libido, redução dos reflexos, meningite, depressão e psicoses (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006).

### **10.2.8 Reações respiratórias**

Infecções do trato respiratório superiores, faringite, sinusite, rinite, tosse, enfisema, embolia pulmonar, alterações de voz, bronquite, pneumonia e outros distúrbios pulmonares (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006).

### **10.2.9 Reações imunológicas**

Febre, infecção, desenvolvimento de sinais e sintomas da AIDS em pacientes positivados, amiloidose, infecção viral, síndrome da gripe, redução na contagem de células cd4 e sepse (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006).

### **10.2.10 Reações metabólicas e ou endócrinas**

Aumento de aspartato aminotransferase, hiperlipemia, edema periférico, aumento da uréia nitrogenada sanguínea e da creatinina, hipercalemia, hipocalcemia, aumento da lipase e da fosfatase alcalina, desidratação, aumento de lipoproteína de alta densidade (HDL), redução do hormônio antidiurético (ADH), alteração dos níveis hormonais e diabetes (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006).

### **10.2.11 Reações oftalmológicas**

Diplopia, dor ocular, conjuntivite, distúrbios oculares, distúrbios da lágrima com ressecamento dos olhos, retinite (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006).

### 10.2.12 Outras reações

As reações adversas gerais incluem: dor (8,3%), mal estar, (8,3%), dor de dente (4,25%), ganho de peso, febre e fotossensibilidade, leucemia, doença nodular esclerosante de Hodgkin e sarcoma e reações de hipersensibilidade (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006).

## 11. EFICÁCIA TERAPÊUTICA

Apesar dos danos causados pela talidomida, ela traz resultados satisfatoriamente para o tratamento de imunomoduladora e antiinflamatória, com potencial para o tratamento de uma variedade de condições, incluindo Aids, algumas neoplasias, imunossupressora no tratamento de paciente submetida a transplante renal e de medula. Tem eficácia no tratamento de doenças crônicas enxerto-versus-hospedeiro e também tem seu uso em alguns tratamentos como: artrite reumatoide, tuberculose crônica, doença de Behcet e doença de Crohn. Estudo muito recente relata eficiência da talidomida no tratamento de úlceras aftosa, caquexia e de sarcoma de Kaposi, todos associados a Aids (Fröhlich 2003).

Para Azulay (2006), a talidomida tem despertado interesse por suas propriedades antiangiogênicas, relatando o uso com sucesso em paciente com câncer de próstata e também tem seu uso destacado em várias condições dermatológicas, como no tratamento de eritema nodoso leproso (ENL), lúpus eritematoso, Sarcoidose, Líquen plano, Infiltrado Linfocítico de Jessner, Eritema multiforme, Pioderma gangrenoso e no tratamento caracterizado pela infiltração tecidual com leucócitos polimorfonucleares (PMNL's), como a reação hansênica de tipo II ou tipo eritema nodoso e úlceras aftosas mucocutâneas recidivantes.

## 12. NOVAS APLICAÇÕES

Introduzida no mercado na década de 50, a talidomida teve seu uso redirecionado após problemas graves associados ao seu uso em mulheres gestantes, mas com bases na suas propriedades, a talidomida despertou interesse ressurge como um fármaco de boa atividade imunomoduladora e antiinflamatória e com potencial para o tratamento de uma variedade de condições, incluindo HIV, algumas neoplasias, (câncer de próstata), doença de Belcet e doença de Crohn. Adicionalmente, a talidomida tem-se destacado nos últimos 20 anos pelo tratamento de eritema nodoso leproso (ENL) (Azulay, R.D.2006).

### 13. O USO DO MEDICAMENTO NA GRAVIDEZ

Tendo seu marco inicial em 1950, a talidomida causou impacto muito forte dando um tempo de reflexão e especial atenção sobre o uso de medicamento na gestação, lançada como sedativo hipnótico este medicamento “seguro” foi responsável por uma epidemia iatrogênica que vitimou os filhos de mães que haviam utilizado na gestação . A idéia é que nada afetaria o feto dentro do útero, mas esse dogma foi quebrado, depois de nascimento de crianças com malformações severas devido à consequência do uso de medicamento no início da gravidez.

A história não terminou e a talidomida continua sendo um exemplo dos perigos do uso indiscriminado ou equivocado de medicamentos durante a gravidez, mesmo assim o uso da talidomida se expandiu, hoje ela é empregada como imunomoduladores em doenças infecciosas, como a hanseníase e a Aids. A utilização de medicamentos durante a gravidez deve ser vista com cautela e estar sujeita á criteriosa avaliação de benefício/risco, devido as implicações sobre a hidadez do feto.

## 14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a proibição da talidomida devido aos seus efeitos teratogênicos, a talidomida teve seu uso redirecionado, ela passou a ser uma boa alternativa para uma grande variedade de doenças como a eritema nodoso leproso e a mieloma múltiplas, com os efeitos e resultados satisfatórios (Azulay,2006).

Em 1998, a FDA aprovou nos Estados Unidos o uso da talidomida, mas sob um rígido controle. Lançaram o programa chamado STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety), um programa que inclui material educativo para os médicos e farmacêuticos, onde os médicos devem estar registrados e agir de acordo com o STEPS. No Brasil, a talidomida só poderá ser indicada e utilizada nos seguintes programas eficáciais:

- Hanseníase (reação hansêmica tipo Eritema Nodoso ou tipo II);
- DST/Aids (úlceras aftóides idiopáticas nos paciente portadores de HIV/Aids);
- Doenças crônicas degenerativas (lúpus eritematoso, doença enxerto-versus-hospedeiro);
- Toda vez que for prescrita, o paciente deverá receber um termo de esclarecimento de responsabilidade pelo médico que a prescreveu (Fröhlich, 2003).

Atualmente, há interesses no desenvolvimento de novos compostos baseados na estrutura da talidomida, aprimorando suas propriedades farmacocinéticas e seus efeitos teratogênicos, onde as indústrias farmacêuticas visam o desenvolvimento a comercialização de novas moléculas no tratamento do câncer e de doenças imunológicas. Mas, apesar de todas informações que temos sobre a talidomida, ainda hoje existe muito para ser descoberto sobre o mecanismo de ação da talidomida e de que forma ela age no sistema imune de humanos.

Apesar de suas terríveis conseqüências, devido ao uso incorreto, não devemos ignorar os seus beneficio e a sua utilização, por isso, deve ser monitorada com muito cuidado para que no futuro ressurgja a esperança de que com sua estrutura possa ser possível desenvolver fármacos mais seguros e mais efetivos para os tratamentos de várias doenças dos seres humanos.

## 15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Departamento de Farmacovigilância.** Brasília. Disponível em: <[http://www.Funed.Mg.Gov.Br/produtos\\_serviços/medicamentos/produtos\\_especiais/talidomida1.Pdf](http://www.Funed.Mg.Gov.Br/produtos_serviços/medicamentos/produtos_especiais/talidomida1.Pdf)>. Acessada em setembro 2006.

AZULAY, R. D. Talidomida: indicações em Dermatologia. **Anais Bras. Dermatol.** Rio de Janeiro, v. 79, n. 5, p. 603-608, set./out. 2004. Disponível em: <<http://scielo.br/scielo.php?pid=s0365-059620044000500011>>. Acessada em outubro 2006.

BORGES, L. G.; FRÖEHLICH, P. E. Talidomida – Novas perspectivas para utilização como antiinflamatório imunossupressor e antiangiogênico. **Rev. Assoc. Méd. Brás.**, São Paulo, v.49, n.1, p. 96-102, jan./mar., 2003.

CAMPOS, S. **Medicina Avançada.** Disponível em: <[www.drashirleydecampos.com.br/noticias](http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias)>. Acessada em setembro 2006.

CASTRO, C. G. S. O; PAUMGARTTEN, F. J. R.; DEE SILVER, L., O uso de medicamentos na gravidez. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.9, .n.4, p. 987-996, oct./dez., 2004.

COELHO, F. A. S. Fármacos e Quiralidade. **Cadernos temáticos de Química nova na escola.** São Paulo, n.3, p. 23-32, maio 2001.

LIMA, L. M.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. O renascimento de Fármaco: Talidomida. **Quím. Nova**, São Paulo, v.24, n.5, p 683-688, set./out., 2001.

OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, J. A. Z.; SOUZA, A. C. M. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.15, n. 1, p. 99-112, jan./mar. 1999.

TEIXEIRA, L.; FERREIRA L. **História da Talidomida – Do seu dramático passado ao seu futuro promissor.** Disponível em: <<http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/talidomida>>. Acessada em outubro 2006.