

USO DA TALIDOMIDA EM MIELOMA MÚLTIPLO

Fabricio Henrique Candido¹; Fabrício da Silva Prates^{2,5}; Elisângela Ribeiro de Queiroz^{3,5}; Catarina Akiko Miyamoto^{4,5*}

¹ Graduando em Farmácia, Faculdades Integradas de Três Lagoas – AEMS; ² Farmacêutico – FITL/AEMS, MBA em Gestão Pública – FABRAS; Esp. em Gestão em Saúde – UNIP; ³ Farmacêutica-Bioquímica – Centro Universitário Nilton Lins, Esp. em Citologia Clínica – Conselho Federal de Farmácia e Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, Esp. em Farmacologia – UNOESTE; ⁴ Farmacêutica-Bioquímica – USP; Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University; ⁵ Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

* autor correspondente: catarinanynny@gmail.com

RESUMO

Atualmente, a talidomida é utilizada devido às suas propriedades antitumorais (antiangiogênico) e imunomodulatórios (inibitório e estimulatório). A mistura racêmica (enantiômeros do ácido glutâmico D e L), comercialmente disponível, apresenta seu efeito teratogênico. Estudos sobre o mecanismo de interconversão dos dois estereoisômeros mostram a possibilidade do seu uso de maneira mais segura e eficaz em condições inflamatórias e malignas. O maior interesse da utilização terapêutica da talidomida em oncologia é para o tratamento de mieloma múltiplo (MM). Nesta patologia, as duas principais propriedades farmacológicas são cruciais, pois ambas representam as hipóteses principais em relação ao efeito antitumoral. Essa droga apresenta apenas um único alvo direto, a proteína cereblon (CRBN) e um indireto, a proteína 1 de ligação de dano ao DNA (DDB1). Esta se liga diretamente à CRBN. Esta e DDB1 pertencem ao complexo E3 ubiquitina ligase CRL4 do sistema ubiquitina-proteassoma que regula os níveis de proteínas intracelulares. Esse complexo é crucial para a promoção do desenvolvimento e crescimento dos membros no embrião. O efeito teratogênico da talidomida se inicia por sua ligação a CRBN e subsequente inibição da atividade da ubiquitina ligase associada. Além disso, a talidomida regula negativamente a expressão do fator de crescimento de fibroblastos 8 (FGF8), também essencial para o desenvolvimento de membros. A interação da talidomida à CRBN das células do MM resulta na degradação dos dois substratos (aiolos e ikaros) do complexo E3 ubiquitina ligase CRL4e subsequente perda da viabilidade das referidas células. Dados esses que explicam os efeitos imunomoduladores da talidomida.

PALAVRAS-CHAVE: cereblon; imunomodulação; anti-angiogênese.

1 INTRODUÇÃO

No início da década de 1950, a talidomida, isolada como produto secundário da síntese de peptídeos com atividades antibióticas (LIMA et al., 2001), mostra ser efetiva para amenizar os enjoos matinais provocados pela gravidez (LIMA et al., 2001; DALLY, 1998). Em 1957, a talidomida é lançada no mercado para o uso como sedativo ou hipnótico e antiemético para gestantes (LIMA et al., 2001).

Após quase dez anos de uso, a talidomida é retirada do mercado, pois

comprova-se seus efeitos indesejáveis nas gestantes usuárias (cãibras, fraqueza muscular e perda de coordenação motora) e teratogênicos nos fetos (malformações na face, membros superiores e inferiores etc.) (QUACH et al., 2010; OLIVEIRA, 1998).

A talidomida reaparece cerca de quarenta anos depois do desastre das décadas de 1950-1960 como fármaco promissor devido aos seus efeitos antitumorais (antiangiogênico) e imunomodulatórios (inibitório e estimulatório) (MUJAGIC et al., 2002). Em 2006, obtém aprovação da *Food and Drug*

Administration (FDA), dos Estados Unidos da América, para o tratamento estritamente controlado do mieloma múltiplo recém-diagnosticado (NDMM) (KRÖNKE et al., 2019).

O uso da talidomida tem licença limitada, pois sua utilização é permitida somente em situações nas quais outros fármacos não demonstram efeitos satisfatórios e/ou em condições de vida ou morte do paciente. Sua utilidade clínica tem sido ampliada com base no seu efeito imunomodulatório (KRÖNKE et al., 2019).

O mieloma múltiplo é um câncer de células plasmáticas responsável por aproximadamente 10% de todas as neoplasias hematológicas. A introdução de drogas imunomoduladoras (IMiDs) e inibidores de proteassoma tem melhorado significativamente o prognóstico desta patologia e aumentado a expectativa de vida dos pacientes (QUACH et al., 2010).

As IMiDs são um grupo de compostos, análogos da talidomida com propriedades pleiotrópicas anti-mieloma que apresentam efeitos imunomoduladores, anti-angiogênicos, anti-inflamatórios e antiproliferativos. Atualmente, dois análogos da talidomida (lenalidomida e pomalidomida) estão disponíveis para o

tratamento do mieloma (QUACH et al., 2010).

O objetivo deste trabalho é descrever as propriedades farmacológicas da talidomida sobre o mieloma múltiplo.

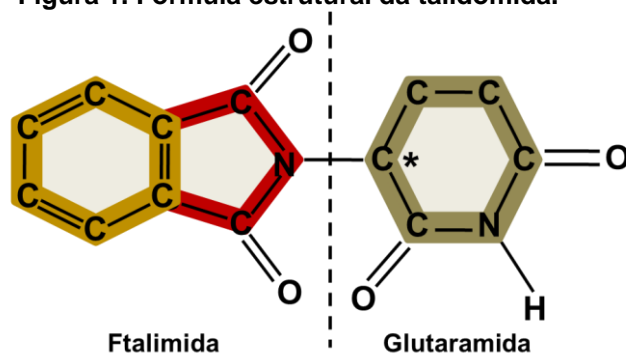
A metodologia utilizada para a realização deste artigo foi por meio de pesquisa bibliográfica de artigos científicos referentes ao tema, indexados em plataformas especializadas, como PubMed, Scielo, Lilacs e Google Acadêmico. Priorizou-se artigos recentes (2000-2021), porém sem descartar os mais antigos com relevância. As palavras-chave utilizadas foram propriedades anticâncer talidomida, análogos talidomida.

2 TALIDOMIDA

A fórmula estrutural da talidomida (amida naftálica do ácido glutâmico) é constituída por dois sistemas de anéis, ftalamida e glutaramida (Figura 1).

O anel glutaramida apresenta um átomo de carbono assimétrico, o que resulta em estereoisômeros opticamente ativos derivados do ácido glutâmico D e L. O primeiro apresenta propriedades sedativas enquanto o isômero L, teratogênicas (CALABRESE; FLEISCHER, 2000; MARRIOTT et al., 1999).

Figura 1. Fórmula estrutural da talidomida.



* - carbono assimétrico

Fonte: Elaborado pelos autores.

A causa provável da embriopatia provocada pela talidomida é devido às suas propriedades antiangiogênicas e

imunomoduladoras, fato que indica seu potencial anticâncer (D'AMATO et al., 1994), posteriormente comprovado por

sua atividade antitumoral no mieloma múltiplo (SINGHAL et al., 1999).

O efeito antiangiogênico da talidomida é comprovado pela sua eficácia no tratamento de eritema nodoso leproso (ENL), algumas neoplasias (mieloma múltiplo, tumores sólidos, como câncer de próstata, melanoma e gliomas) e AIDS (sarcoma de Kaposi)(KRÖNKE et al., 2019; MARRIOT et al., 1999; OLIVEIRA, 1998).

O efeito imunomodulatório é demonstrado pela capacidade em suprimir macrófagos e monócitos e subsequente efetividade no tratamento de condições autoimunes (lúpus eritematoso), inflamatórias e de transplantados (KRÖNKE et al., 2019).

A talidomida apresenta vários efeitos colaterais, sendo que os mais comuns são sonolência (superdosagem – sono prolongado) e constipação, além de náusea, neuropatias periféricas, erupções cutâneas e neutropenia. A neuropatia periférica está relacionada ao seu uso prolongado (mais de seis meses) e com doses cumulativas maiores de 50 mg, relatada em 1-30% dos pacientes com mieloma. Embora a maioria dos pacientes se recupera espontaneamente após a descontinuidade da droga, esse efeito indesejável pode ser irreversível. A constipação intestinal, relacionada com altas doses (acima de 200 mg/dia) pode limitar a dose de aumento, e requer uso profilático de amaciador de fezes e laxantes em diversos pacientes. Alguns efeitos adversos são observados exclusiva ou frequentemente em pacientes com sarcoma de Kaposi, relacionado à AIDS. Tem-se relatado problemas na musculatura esquelética (14%) e respiratórios em pacientes HIV positivos ou com ENL. Contudo, em geral, a talidomida oferece uma possibilidade de um longo tratamento com pouca toxicidade (MUJAGIC et al., 2002).

O maior interesse da utilização terapêutica da talidomida em oncologia é para o tratamento de mieloma múltiplo.

Nesta patologia, as duas principais propriedades farmacológicas (antiangiogênica e imunomodulatória) são cruciais, pois ambas representam as hipóteses principais em relação ao efeito antitumoral (KRÖNKE et al., 2019).

O infortúnio da talidomida ocorre devido ao fato de que a forma comercialmente utilizada é a mistura racêmica dos estereoisômeros derivados do ácido glutâmico D e L. Entretanto, a administração de um único enantiômero não é possível, uma vez que há rápida interconversão entre as formas *in vivo* e *in vitro*. A velocidade de interconversão de L para D é de $0,12 \text{ h}^{-1}$ enquanto a de D para L é de $0,17 \text{ h}^{-1}$. Assim, após 8 horas da aplicação de um enantiômero puro, há concentrações equivalentes dos dois isômeros ópticos em circulação sanguínea (WNENDT; ZWINGENBERGER, 1997).

Estudos sobre o mecanismo de interconversão dos dois enantiômeros e do desenvolvimento de análogos da talidomida mostram a possibilidade do seu uso de maneiras mais seguras e eficazes em condições inflamatórias e malignas (SINGHAL et al., 1999).

3 MIELOMA MÚLTIPLO

O mieloma múltiplo (MM) é um câncer de células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas (Igs) monoclonais. É incurável e responsável por cerca de 10% das neoplasias hematológicas e 20% das mortes causadas pela mesma etiologia (MOSS, 2013). No início do século XXI, os índices anuais mundiais são de 160.000 casos novos e 106.000 mortes (MOSS, 2013; RAJKUMAR, 2009).

A grande maioria dos casos é precedida por gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), com 1-3% ao ano de risco de evolução (PASQUINI, 2013). Sua maior incidência é em negros e em homens, com idades superiores a 40 anos (98%) e 60 anos (70%) (RAJKUMAR, 2009).

A célula de origem é um plasmócito mutante com tendência natural de se alojar na medula óssea e que produz, sem necessidade de estímulo antigênico, a paraproteína M, encontrada no soro (PASQUINI, 2013).

As Igs monoclonais variantes produzidas pelos plasmócitos mutantes de pacientes com MM são IgG (52%), IgA (21%), cadeias leves isoladas (16%), IgD (2%), cadeias biclonais (2%) e IgM (0,5%). Seis e meio por cento dos pacientes apresentam resultados negativos (PASQUINI, 2013). As diferentes variantes de Igs monoclonais ocasionam padrões de acometimento diferenciados (RAJKUMAR, 2009).

Os mecanismos fisiopatológicos do quadro clínico podem se apresentar como (i) lesões osteolíticas, hipercalemia e osteoporose difusa (ocorrem pela alta produção de receptor ativador nuclear kappa (RANKL) por plasmócitos e estroma de medula óssea, ativação dos osteoclastos, sem resposta osteoblástica (PASQUINI, 2013); (ii) anemia (ocorre por substituição de precursores eritroides por células neoplásicas, liberação de citocinas e redução de eritropoetina por insuficiência renal (RAJKUMAR, 2009); (iii) insuficiência renal (ocorre por deposição de cadeias leves, hipercalemia e lesão tubular causada pelas paraproteínas M (RAJKUMAR, 2009); (iv) infecções recorrentes (ocorrem por substituição de imunoglobulinas funcionantes por não-funcionantes, redução de contagem de células CD4, redução de plasmócitos normais e de função celular (PASQUINI, 2013) e (v) sangramentos (ocorrem por interferência do excesso de imunoglobulinas nas funções plaquetárias e dos fatores de coagulação (PASQUINI, 2013).

O diagnóstico do MM é confirmado por três critérios, a saber, (1) plasmocitose medular ($\geq 10\%$) e/ou plasmocitoma confirmado por biópsia; (2) proteína monoclonal no soro ou urina verificada por eletroforese ou imunofixação e (3) lesão

em órgão-alvo devido à (3.1) hipercalemia, anemia, lesão renal e lesão óssea (CARO) ou (3.2) presença de biomarcador que demonstre um comportamento mais agressivo da doença (RAJKUMAR, 2009). Esses marcadores podem ser mais de uma lesão focal vista por RMN, dosagem de cadeia livre no soro com a relação cadeias envolvidas/não envolvidas ≥ 100 ou plasmocitose medular $\geq 60\%$ (BRASIL, 2014).

Após o diagnóstico do MM, o paciente deve receber tratamento específico para prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida. Atualmente, a abordagem mínima de medicamentos com atividade clínica anti-mieloma consiste no esquema com agentes imunomoduladores (talidomida e análogos) e glicocorticoides em doses moderadas a altas (dexametasona) (BRASIL, 2014).

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é o tratamento considerado padrão-ouro para completar e consolidar a resposta terapêutica (RAJKUMAR, 2018).

4 MECANISMO DE AÇÃO DA TALIDOMIDA SOBRE O MIELOMA MÚLTIPLO

A talidomida apresenta absorção lenta pelo trato gastrointestinal, leva cerca de 2 horas para atingir concentração plasmática máxima, tem meia vida de 5-7 horas e biodisponibilidade absoluta. As vias de biotransformação plausíveis são (i) hidrólise das quatro ligações da amida (instáveis em soluções aquosas) (Figura 2; MAZZOCOLLI, 2009) e (ii) hidroxilação enzimática da ftalimida e, possivelmente, do anel glutaramida (MUJAGIC; CHABNER; MUJAGIC, 2002).

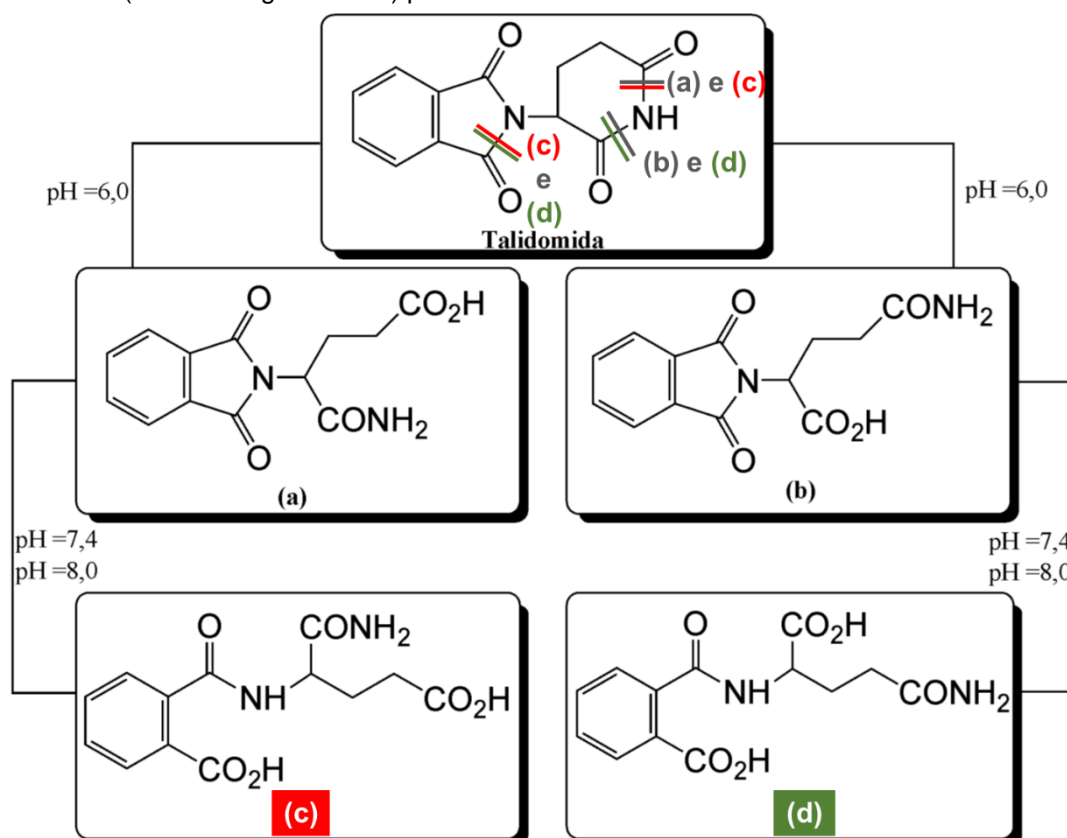
Há seis hipóteses de mecanismo de ação da talidomida quanto aos efeitos nas aberrações e/ou disfunções, baseadas em suas atividades anti-angiogênicas, a saber, (1) replicação e transcrição de DNA; (2) síntese e/ou função de fatores de crescimento; (3) síntese e/ou

função de integrinas; (4) angiogênese; (5) condrogênese e (6) morte ou lesão célula (STEPHENS; FILLMORE, 2000).

Acredita-se que a talidomida apresenta vários alvos moleculares devido aos seus efeitos pleiotrópicos, porém tem-se identificado apenas um

único alvo direto, a proteínacereblon (CRBN) e um indireto, a proteína 1 de ligação de dano ao DNA (DDB1). Esta se liga diretamente à CRBN (ITO; HANDA, 2020; ASATSUMA-OKUMURA; ITO; HANDA, 2019; ITO; HANDA, 2015; ITO et al., 2010).

Figura 2. Hidrólise da talidomida dependente de pH. O anel glutarimida da talidomida sofre hidrólise espontânea em pH 6,0 (a) e (b). Em pHs mais alcalinos (7,4 e 8,0), ambos os anéis (ftalimida e glutarimida) podem sofrer hidrólise.



Fonte: Adaptado de Mazzocolli, 2009.

As duas proteínas (CRBN e DDB1) pertencem ao complexo E3 ubiquitina ligase CRL4 do sistema ubiquitina-proteassoma que regula os níveis de proteínas intracelulares (ITO; HANDA, 2019). O complexo E3 ubiquitina ligase CRL4 é crucial para a promoção do desenvolvimento e crescimento dos membros no embrião. O efeito teratogênico da talidomida se inicia por sua ligação ao cereblon e subsequente inibição da atividade da ubiquitina ligase associada (ITO et al., 2010). Além disso, a talidomida regula negativamente a expressão do fator de crescimento de fibroblastos 8 (FGF8),

também essencial para o desenvolvimento de membros (HANSEN et al., 2002).

A interação da talidomida (e seus análogos) à CRBN das células do MM resulta na degradação dos dois substratos do complexo E3 ubiquitina ligase CRL4, aiolos e ikaros, e subsequente perda da viabilidade das referidas células. Dados esses que explicam os efeitos imunomoduladores da talidomida (GANDHI et al., 2014).

Outros mecanismos relacionados à ação da talidomida como fármaco anti-neoplásico têm sido descritos devido à

sua atividade na diminuição das taxas de expressão de várias proteínas regulatórias, tais como (i) TNF-alfa; (ii) fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e (iii) fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF) e (iv) e moléculas de adesão celular (integrinas) (VASVARI et al., 2007; KOMOROWSKI et al., 2006).

A talidomida também estimula a proliferação de células T citotóxicas, promove o bloqueio do ciclo celular na fase G1 e induz apoptose (D'AMATO et al., 2001).

Em suma, sua atividade biológica está na sua capacidade na (i) modulação da produção monocitária do fator de necrose tumoral α (TNF), das IL-6, IL-1b e IL-10, citocinas indispensáveis para o crescimento da células do microambiente e do tumor; (ii) modulação da expressão das moléculas de adesão ICAM-1 (CD54), VCAM-1 (CD106), E-seletinas e L-seletinas, integrinas de interface entre o tumor e o micro-ambiente; (iii) promoção da apoptose; (iv) propriedade antiangiogênica (inibição dos fatores de crescimento do endotélio vascular e o fator de crescimento de fibroblastos; (v) indução da produção de citocinas moduladoras do tumor, como o interferon γ e a IL-2 e (vi) potencialização da ação dos linfócitos T, basicamente de CD8 (NOOPUR; ANDERSON, 1999).

Sua principal via de degradação é uma clivagem hidrolítica no plasma e outros fluidos corporais (Figura 2), degradando-se em vários metabólitos com excreção de uma pequena quantidade pela urina. O *clearance* renal é de 1,15 ml/min e menos de 0,7% da dose é eliminada intacta na urina (PERRI; HSU, 2003).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A talidomida foi inicialmente utilizada para combater enjoos matinais em grávidas e mostrou ser extremamente teratogênica. Cerca de quarenta anos depois, reaparece como droga promissora

no tratamento de uma grande variedade de moléstias, como eritema nodoso leproso, mieloma múltiplo e AIDS. Esta droga tem amplo efeito inibitório e estimulatório sobre o sistema imune, suprime macrófagos e monócitos, e consequente inibição da função. Estes regulam a expressão endotelial da integrina, uma secreção de TNF- α e IFN- processo determinante para a formação de novos vasos sanguíneos também mostrou ser efetiva no tratamento de diversas condições autoimunes ou inflamatórias. O maior interesse para utilização terapêutica da droga é oncológico, aplicado ao mieloma múltiplo. Nesta patologia, duas principais propriedades da talidomida são cruciais, a atividade antiangiogênica e imunomodulatória, ambas representam as hipóteses principais em relação ao efeito antitumoral.

O uso da talidomida é uma questão de risco/benefício e seu futuro como medicamento terapêutico, apesar dos resultados promissores, é incerto devido aos efeitos teratogênicos já conhecidos. Tem licença limitada que permite utilizá-la em condições de vida ou morte, em que outros fármacos falharam.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, K. et al. Thalidomide: Ane-merging role in treatment of myeloma and others malignancies. A Corporate Friday Symposium The American Society of Hematology Annual Meeting, 1999: 2-14

ARAGON-CHING, J. B. et al. Análogos da talidomida como drogas anticâncer, v. 2, n. 2, 2007.

ASATSUMA-OKUMURA, T., ITO, T., HANDA, H. Mecanismos moleculares de drogas baseadas em cereblon. *Pharmacol. Ther.* v. 202, p. 132-139, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em

oncologia [livro online]. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

CAVO, M. et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*, v. 376, p. 2075-2085, 2010.

CHEN, T. L. et al. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos*, v. 17, p. 402-405, 1989.

D'AMATO, R. J. et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 91, p. 4082-4085, 1994.

DAVIES, F. E. et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood*, v. 98, n. 1, p. 210-216, 2001.

ERIKSSON, T., BJORKMAN, S., HOGGLUND, P. Clinical pharmacology of thalidomide. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 57, n. 5, p. 365-376, 2001.

FIGG, W. D. et al. A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Semin Oncol*, v. 28, n. 4, S. 15, p. 62-66, 2001.

GANDHI, A. K. et al. Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressor Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4 (-CRBN). *Br J Haematol*, v. 164, n. 6, p. 811-821, 2014.

HANSEN, J. M. et al. Misregulation of gene expression in the redox-sensitive

NF-kappa b-dependent limb outgrowth pathway by thalidomide. *Dev. Dyn.*, v. 225, p. 186-194, 2002.

HASLETT, P. A. J. et al. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med*, v. 187, p. 1885-1892, 1998.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. *Fundamentos em hematologia*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

ITO, T. et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*, v. 327, p. 1345-1350, 2010.

ITO, T.; HANDA, H. Myeloid Disease: Another Action of a Thalidomide Derivative. *Nature*, v. 523, p. 167-168, 2015.

KRÖNKE, J. et al. Lenalidomide Causes Selective Degradation of IKZF1 and IKZF3 in Multiple Myeloma Cells. *Science*, v. 343, n. 6168, p. 301-305, 2014.

MEDOFF-COOPER, B.; VERKLAN, T. Substance abuse. *NAACOGS Clin Issu Perinat Womens Health Nurs*, v. 3, p. 114-128, 1992.

MUJAGIC, H.; CHABNER, B. A.; MUJAGIC, Z. Mechanisms of Action and Potential Therapeutic Uses of Thalidomide. *Croatian Medical Journal*, v. 43, n. 3, p. 274-285, 2002.

NOOPUR, R.; ANDERSON, K. Thalidomide – A Revival Story. *The New Engl Journ Med*, v. 341, n. 21, p. 1.606-1.608, 1999.

PERRI, A. J.; HSU, S. A review of thalidomide's history and current dermatological applications. *Dermatology Online Journal* v. 9, n. 3, 2003. <http://dx.doi.org/10.5070/D35fk5w0qv>
Retrieved from

<https://escholars-hip.org/uc/item/5fk5w0qv>.

QUACH, H. et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia*, v. 24, n. 22-32, 2010.

RADORASKY, C. L.; LEVINE, N. Thalidomide. *Dermatol Clinics*, v. 19, n. 1, p. 87-103, 2001.

RAJKUMAR, S. V.; WITZIG, T. E. A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*, v. 26, n. 5, p. 351-362, 2000.

RAJKUMAR, S. V. Multiple Myeloma. *Current Problems Cancer*, v. 33, n. 1, p. 7-64, 2009.

SILVA et al. Extracellular neutrophil traps contribute to the pathogenesis of type 2 leprosy reactions. *Plos Neglected Tropical Diseases*, v. 13, n. 9, e0007368, set., 2019.

SINGHAL, S. et al. Anti-tumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, v. 341, p. 1565-

1571, 1999.

STEPHENS, T D.; FILLMORE, B. J. Hypothesis: thalidomide embryopathy-proposed mechanism of action. *Teratology*, v. 61, n. 3, p. 189-195, 2000.

WINCKLER, K.; KLINKMULLER, K. D.; SCHMAHL, H. J. Determination of the thalidomide analogues 2-(2,6-dioxopiperidine-3-yl) phthalimidine (EM 12), (2,6- dioxopiperidine-4yl) phthalimidine (EM16) and their metabolites in biological samples. *J Chromatogr*, v. 488, p. 417-425, 1989.

WNENDT, S.; ZWINGENBERGER, K. Thalidomide's chirality. *Nature*, v. 385, p.303-304, 1997.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. *Tratado de hematologia*. São Paulo: Atheneu, 2013.

ZHU, Y. X. et al. Cereblon expression. is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood*, v. 118, n. 18, p. 4771-4779, 2011.