

TALIDOMIDA – I Propriedades Farmacológicas e Toxicológicas

Beatriz Piovezani Garcia

Biomédica; Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Catarina Akiko Miyamoto

Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP, Pós-doutorado – *Weill Medical College of Cornell University*; Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

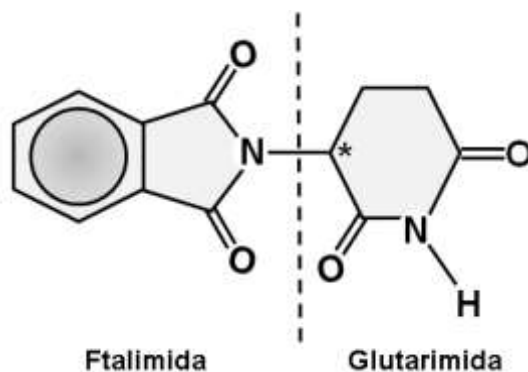
A talidomida surgiu primeiramente como fármaco hipnótico e sedativo. Foi introduzida ao público como droga para o tratamento de enjoos matinais, utilizada principalmente por mulheres em estado gestacional. O uso indiscriminado acarretou no nascimento de milhares de crianças com focomelias, tais como malformações nos membros, orelhas, olhos, coração e rins. Este fato provou que a talidomida possuía efeitos teratogênicos e mostrou a necessidade de intensos estudos farmacológicos e toxicológicos antes e durante sua comercialização.

PALAVRAS-CHAVE: Teratogenicidade; Farmacocinética; Biotransformação.

INTRODUÇÃO

No início da década de 1950, Wilhelm Kunz isolou a talidomida ou amida naftálica do ácido glutâmico (Figura 1) como produto secundário de preparação de pequenos peptídeos para serem utilizados como antibióticos (LIMA *et al.*, 2001). A utilização da mesma acarretou em uma das maiores tragédias da história do desenvolvimento de fármacos (DALLY, 1998).

Figura 1: Fórmula estrutural da talidomida – amida naftálica do ácido glutâmico.



* - carbono assimétrico.

Fonte: Ilustração de Catarina A. Miyamoto.
Adaptado de Borges e Fröhlich, 2003.

O infortúnio da talidomida teve início (1953) com o lançamento de um novo sonífero (Contergan) no mercado, pela indústria farmacêutica Chemie Grünenthal (BORGES; FRÖEHLICH, 2003). Esta droga foi notavelmente efetiva para o tratamento de enjoos matinais provocados pela gravidez (DALLY, 1998; LIMA *et al.*, 2001). Em 1958, esta empresa passou a receber notificações de neuropatias periféricas, caracterizadas por intensas câibras, fraqueza muscular e perda de coordenação motora pelas pessoas que a utilizaram. Na ocasião, não se fez correlação entre seu uso e o surgimento das focomelias nos filhos de mulheres que tinham feito seu uso durante a gravidez (OLIVEIRA, 1998). Somente em 1960, observou-se que esta droga estava associada às neuropatias e era a causa de malformações em recém-nascidos (MARRIOT *et al.*, 1999). Estimou-se que 8.000-10.000 crianças em 46 países nasceram com focomelias, tais como malformações nos membros, orelhas, olhos, coração e rins; com isto, a talidomida foi retirada do mercado em 1961 (OLIVEIRA, 1998).

O nascimento de crianças com focomelias mostrou a capacidade da talidomida em transpor a barreira placentária. Isto foi o marco para o início da preocupação sobre os efeitos colaterais de drogas. A investigação sobre o mecanismo de ação da talidomida mostrou a necessidade de regulamentação para o desenvolvimento de drogas e de protocolos de testes de toxicidade nos Estados Unidos da América e em agências regulatórias internacionais (ZHOU *et al.*, 2013).

Deste modo, a tragédia da talidomida foi um alerta para todos os governos; a partir de então, concluíram que os medicamentos deveriam ser devidamente estudados antes e durante sua comercialização (farmacovigilância) (OLIVEIRA, 1998).

O objetivo deste trabalho é descrever as propriedades físico-químicas, farmacológicas e toxicológicas da talidomida.

2 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Talidomida ou α -N-ftalimidoglutarimida ($C_{13}H_{10}N_2$) (MAKONKAWKEYOON *et al.*, 1993) é um derivado do ácido glutâmico, estruturalmente relacionada a outros dois produtos neuro farmacêuticos, uma droga analéptica brimegride (α -etil- α -metil-

glutaramida, $C_{18}H_{13}NO_2$) e um sedativo antiepilético glutaramida (β -etil- β -fenil-glutaramida, $C_{15}H_{23}NO_4$). A talidomida difere destes dois compostos porque causa vários efeitos imunomodulatórios e antitumor, além do sedativo (MUJAGIC *et al.*, 2002).

A fórmula estrutural da talidomida apresenta dois sistemas de anéis, a ftalamida e a glutaramida (Figura 1). O átomo de carbono da posição 3' da última é assimétrico (mostrado por * na Figura 1), portanto a molécula apresenta estereoisômeros derivados do ácido glutâmico L e D. O isômero L está relacionado à teratogenicidade enquanto o D é responsável pelo efeito sedativo (CALABRESE; FLEISCHER, 2000; MARRIOTT *et al.*, 1999).

A forma comercialmente utilizada é a mistura racêmica. Não faz sentido a separação dos efeitos farmacológicos de um enantiômero puro, visto que as formas D e L sofrem rápida interconversão *in vivo* e *in vitro*, quando administradas separadamente. As velocidades de interconversão entre as duas formas são de $0,12\text{ h}^{-1}$ (L para D) e de $0,17\text{ h}^{-1}$ (D para L). Deste modo, os dois estereoisômeros estarão presentes na corrente sanguínea em concentrações equivalentes, após 8 horas de aplicação de um enantiômero puro (WNENDT; ZWINGENBERGER, 1997).

Os dois enantiômeros sofrem rápida degradação em pH fisiológico e em soluções alcalinas (BORGES; FRÖEHLICH, 2003).

3 FARMACOCINÉTICA

A biodisponibilidade absoluta do fármaco, administrado como mistura racêmica, disponível comercialmente, é limitada quando ingerida por via oral, uma vez que a droga é lentamente absorvida a partir do trato gastrointestinal (MUJAGIC *et al.*, 2002). O total de absorção da talidomida aumenta proporcionalmente com o aumento da dosagem (de 200-1.200 mg) quando administradas uma ou duas vezes ao dia. Contudo, as máximas concentrações plasmáticas aumentam de forma menos proporcional, e o tempo necessário para atingir o pico de concentração plasmática é atrasado (MUJAGIC *et al.*, 2002).

Em homens saudáveis, com uma única dose oral de 200 mg, o pico plasmático ($0,8\text{-}14\ \mu\text{g.mL}^{-1}$) é atingido após 4,4 horas, em média (MUJAGIC *et al.*, 2002). O volume de distribuição da talidomida é de $120,69 \pm 45,36\text{ L}$. A

concentração de plasma x curva de tempo é compatível com o modelo de compartimento único com absorção e eliminação de primeira ordem. A administração do fármaco radio-marcado em animais resulta em uma distribuição uniforme da radioatividade, com exceção de um pequeno aumento nos rins, fígado, tecido biliar, substância branca do sistema nervoso central (SNC) e tronco nervoso periférico. A meia vida da absorção é de $1,7 \pm 4,11$ horas, cerca de três vezes mais demorado do que o observado em animais (CHEN *et al.*, 1989). A taxa de limpeza corporal é relativamente lenta, $10,41 \pm 2,04$ L.h⁻¹ (MUJAGIC *et al.*, 2002).

Estudos mostram menos que $0,6 \pm 0,22\%$ do fármaco são excretados inalterados na urina durante as primeiras 24 horas, o que sugere uma rota não renal (CHEN *et al.*, 1989).

4 BIOTRANSFORMAÇÃO

Duas vias de degradação da talidomida são plausíveis, uma é a hidrólise das quatro ligações da amida, que são instáveis em soluções aquosas, e a outra é a hidroxilação enzimática da ftalimida e, ocasionalmente, o anel de glutarimida. São incertos os padrões precisos dos metabólitos e do potencial de contribuição para a ação biológica da talidomida (MUJAGIC *et al.*, 2002).

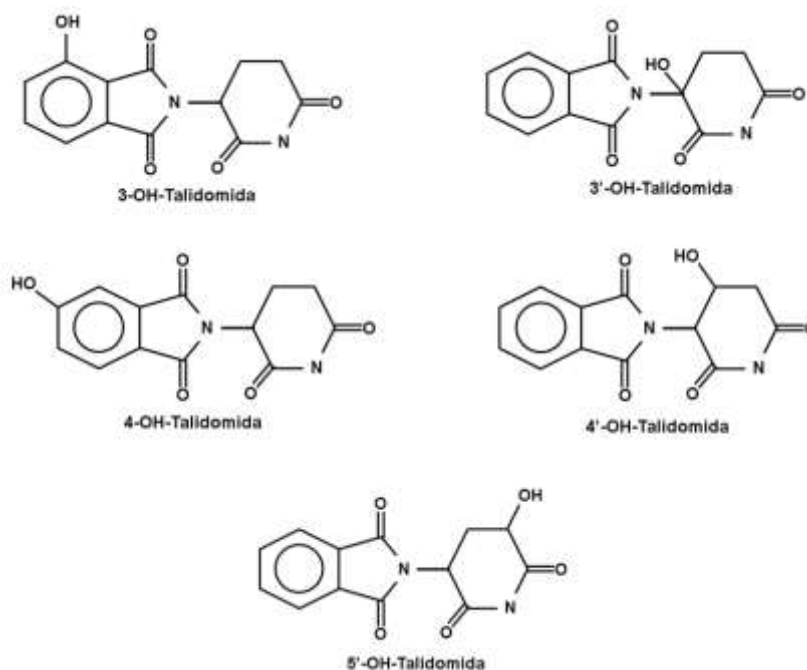
Estudos *in vitro* têm indicado que os metabólitos são formados via metabolismo hepático (PARKER *et al.*, 1995), envolve a família citocromo P450, e somente o composto principal está enzimaticamente modificado. Contudo, a hidroxilação aromática é uma reação enzimática e, por isso, espécie-específica (MUJAGIC *et al.*, 2002; BRAUN *et al.*, 1986). Foram isolados dois metabólitos (ácido 3-hidroxitfalimídico e ácido 4-ftalimidoglutâmico) da urina após uma única administração oral em humanos (SMITH *et al.*, 1962).

O fármaco submetido à hidrólise rápida e espontânea em soluções aquosas *in vitro*, pH $\geq 6,0$, formam três produtos primários: ácido 4-ftalimidoglutâmico, ácido 2-ftalimidoglutâmico e α -(O-carboxilbenzenamida)-glutaramida. Em animais, quando o fármaco é administrado oralmente, somente uma pequena quantidade da droga inalterada é excretada na urina (WINCKLER *et al.*, 1989). A maior parte do composto é clivada e excretada como produtos de transformação. Posteriormente à administração da droga em ratos e coelhos foi possível isolar ácido 4-

ftalimidoglutâmico da urina. Após administração do fármaco em humanos, foi possível isolar os ácidos 3-hidroxitfalimídico e 4-ftalimidoglutâmico da urina. Além disso, foi detectado um composto fluorescente, o ácido 3-hidroxitfalimico (FIGG *et al.*, 1999).

A partir das cinco posições possíveis de hidroxilação na molécula da talidomida, 5 metabólitos podem ser esperados em humanos, 4-OH-talidomida, 3-OH-talidomida, 3'-OH-talidomida, 4'-OH-talidomida e 5'-OH-talidomida (Figura 4) (MUJAGIC *et al.*, 2002).

Figura 4: Estruturas moleculares dos principais metabólitos da talidomida.



Fonte: Ilustração de Beatriz P. Garcia. Adaptado de MUJAGIC *et al.*, 2002.

Menos de 15% do fármaco está presente no plasma, 24h após a administração oral. Especula-se, com base nestes dados e propriedades apolares da droga, que há alto índice de interação entre o fármaco e proteínas plasmáticas (MUJAGIC *et al.*, 2002). *In vitro*, a atividade antiangiogênica não é possível sem a adição de microsossomos vivos. Conclui-se então que o composto original não possui esta atividade, e sim um de seus metabólitos, e muito provavelmente, um intermediário epóxido (FIGG *et al.*, 1999).

5 TOXICIDADE

Os principais efeitos adversos da talidomida são sonolência e constipação, além de náusea, neuropatias periféricas, erupções cutâneas e neutropenia. Uma super dosagem pode causar sono prolongado. Com o uso contínuo, neuropatias periféricas podem se tornar incômodas. Constipação em altas doses (acima de 200mg/dia) pode limitar a dose de aumento, e requer uso profilático de amaciador de fezes e laxantes em diversos pacientes (MUJAGIC *et al.*, 2002).

Tem-se relatado que a droga pode acentuar os efeitos sedativos dos barbitúricos clorpromazinas e reserpinas, e pode amplificar a sonolência causada pelo álcool (MEDOFF-COOPER e VERKLAN, 1992). Drogas conhecidas por estarem ligadas a neuropatias periféricas, como agentes antirretrovirais (didanosina, zalcitabina) e inibidores do citoesqueleto microtubular (paclitaxel, alcaloides vinca), devem ser usadas com cautela em pacientes que estiverem em tratamento com talidomida (FIGG *et al.*, 2001).

Erupções cutâneas são os efeitos adversos mais comuns em pacientes com HIV e eritema nodoso leproso, que é classificada como o terceiro efeito colateral mais comum. Neutropenia é mais recorrente em pacientes com AIDS e em pacientes com transplante de medula óssea, sem precisar de tratamento adicional após o uso da talidomida (MUJAGIC *et al.*, 2002).

Neuropatia periférica é a mais séria complicação causada pela talidomida, é relatada em 1-30% dos pacientes com mieloma. A incidência depende da natureza da população do paciente observado e os históricos de tratamento deles. Habitualmente, está ligada ao uso prolongado do fármaco (mais de 6 meses) e com doses cumulativas maiores que 50 g. A maioria dos pacientes se recupera espontaneamente após a retirada da droga, contudo, a neuropatia pode ser irreversível se o uso do fármaco não for descontinuado (MUJAGIC *et al.*, 2002).

Alguns efeitos adversos foram observados exclusiva ou frequentemente em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS. Tem-se relatado problemas na musculatura esquelética em 14% dos pacientes. Pacientes HIV positivos e pacientes com ENL apresentam problemas respiratórios. Contudo, em geral a talidomida oferece uma possibilidade de um longo tratamento com pouca toxicidade (MUJAGIC *et al.*, 2002).

6 TERATOGENICIDADE

O impedimento de se concluir sobre o mecanismo de indução da teratogenicidade da talidomida, *in vivo* e *in vitro*, é resultado de sua baixa solubilidade e instabilidade na biofase. Entretanto, as diferenças interespecies em relação aos processos farmacocinéticos de absorção, metabolização, bioativação e eliminação dificultam a extrapolação para humanos (SCHUMACHER *et al.*, 1965).

Arlen e Wells (1996) sugerem que o efeito teratogênico da talidomida envolve a enzima prostaglandina endoperóxido sintase (PGHS) na bioativação do grupamento toxicofórico da droga. A PGHS é uma enzima com dupla função, apresenta atividade cicloxigenase e hidroxidase. Esta última catalisa a formação do hidroxidase de prostaglandina G2 (PGG2) a partir do ácido araquidônico, e a consecutiva biorredução da PGG2 à prostaglandina H2 (PGH2), predecessora de uma família de icosanóides com propriedades inflamatórias, hiperalgésica e trombogênicas (LIMA *et al.*, 2001). A atividade hidroxidase da PGHS fundamenta esta hipótese, pois observações experimentais com cobaias tratadas com ácido acetilsalicílico (Aspirina), um inibidor pseudoirreversível da PGHS, é capaz de prevenir *in vivo* as manifestações dos efeitos teratogênicos (LIMA *et al.*, 2001).

7 MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação exato da talidomida ainda é desconhecido, mas algumas hipóteses propõem uma diminuição do fator de necrose tumoral (TNF), inibição da interleucina 12 e produção e coestimulação de linfócitos CD8 (BORGES e FRÖEHLICH, 2003). É proposto por alguns autores que a talidomida também faz parte da regulação dos linfócitos auxiliares (Th2). O fármaco causaria o aumento na produção do Th2, das citocinas IL4 e IL5 e inibiria a produção dos linfócitos inflamatórios (Th1) e da citocina IFN- γ em células periféricas do sangue, estimuladas por antígenos mitóticos (MARRIOT *et al.*, 1999). Em relação ao mecanismo de ação da talidomida no mieloma, estudos em laboratório, feitos com córnea de coelho, sugerem que o fármaco tem propriedades antiangiogênicas, possivelmente por

impedir a ação de potentes fatores angiogênicos como, por exemplo, o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEFG) (RAJKUMAR et al., 2000).

A talidomida apresenta uma baixa absorção após administração via oral, sua meia-vida é em torno de 6h, sendo degradada por hidrólise enzimática (HASLETT et al., 1998; SHANNON et al., 1997).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A talidomida surgiu na década de 1960, com a promessa de combater enjoos matinais em grávidas, o que mais tarde se mostrou um grande erro. A forma comercialmente utilizada é a mistura racêmica dos estereoisômeros derivados do ácido glutâmico L e D. O isômero L está relacionado à teratogenicidade enquanto o D é responsável pelo efeito sedativo. Não se separa os dois estereoisômeros, uma vez que a interconversão entre os mesmos é rápida *in vivo* e *in vitro*. Assim, os dois estereoisômeros são encontrados na corrente sanguínea em concentrações equivalentes, após 8 horas de aplicação de um enantiômero puro.

O metabolismo da talidomida, dos seus metabólitos e de seus produtos de hidrólise é mal compreendido. Existem diversas formas de degradação, e qualquer um dos metabólitos pode ser responsável pelos distintos efeitos biológicos. Em consequência de seu complexo metabolismo, o entendimento atual do mecanismo de ação é limitado aos estudos do composto original.

A talidomida como sedativo, apresenta um perfil de efeitos teratogênicos em uma população selecionada, mulheres grávidas até o terceiro mês gestacional. Devido a este fato, esta droga foi proibida em muitos países.

REFERÊNCIAS

ARLEN, R. R.; WELLS, P. G.; J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 277, 1649; 1996.

BORGES, L. G.; FRÖEHLICH, P. E.; **Talidomida**: novas perspectivas utilização como antiinflamatório, imunossupressor e antiangiogênico. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS 2003.

BRAUN A.G.; HARDING F.A.; WEINREB S.L.; *Teratogen metabolism: thalidomide activation is mediated by cytochrome P450. Toxicol Appl Pharmacol*, 82:175-9; 1986.

CALABRESE, L.; FLEISCHER, A.B.; Thalidomide: current and potential clinical applications. **Am J Med**; 108: 487-95; 2000.

CHEN, T. L.; VOGELSANG, G. B.; PETTY, B.G.; BRUNDRETT, R. B.; NOE, D. A.; SANTOS, G. W.; *et al. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. Drug Metab Dispos*; 17:402-5; 1989.

DALLY, A. **Thalidomide: was the tragedy preventable?** *Lancet*; 351:1197-9; 1998.

FIGG, W. D.; ARLEN, P.; GULLEY, J.; FERNANDEZ, P.; NOONE, M.; FEDENKO, K.; *et al. A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. Semin Oncol*; 28(4 Suppl 15):62-6; 2001.

FIGG, W. D.; RAJE, S.; BAUER, K. S.; TOMPKINS, A.; VENZON, D.; BERGAN, R.; *et al. Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population. J Pharm Sci*; 88:121-5; 1999.

HASLETT, P. A. J.; CORRAL, L. G.; 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*; 187:1885-92; 1998.

LIMA, I.M.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J.; **O renascimento de um fármaco: Talidomida**, Química Nova; 24:1-15; 2001.

MAKONKAWKEYOON, S.; LIMSON-POBRE, R.N.; MOREIRA, A. L.; SCHAUF, V.; KAPLAN, G.; *Thalidomide inhibits the replication of human immunodeficiency virus type 1. Proc Natl Acad Sci USA*; 90:5974-8; 1993.

MARRIOT, J. B.; MULLE, R. G.; DALGLEISH, A. G.; *Thalidomide as an emerging immunotherapeutic agent. Immunol Today*; 20:538-40; 1999.

MEDOFF-COOPER B.; VERKLAN T.; **Substance abuse. NAACOGS Clin Issu Perinat Womens Health Nurs**; 3:114-28; 1992.

MUJAGIC, H.; CHABNER, B. A.; MUJAGIC, Z.; **Mechanisms of Action and Potential Therapeutic Uses of Thalidomide**; 43(3):274-285; 2002.

OLIVEIRA, G. G.; **A indústria farmacêutica e o controle internacional de medicamentos**. Brasília: Editora Gráfica do Senado; 1998.

PARKER, P. M.; CHAO, N.; NADEMANEE, A.; O'DONNELL, M. R.; SCHMIDT, G. M.; SNYDER, D. S.; *et al. Thalidomide as a salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. Blood*; 86:3604-9; 1995.

RAJKUMAR, S. V.; FONSECA, R.; DISPENZIERI, A.; LACY, M. Q.; LUST, J. A.; WITZGI, T. E.; *et al.* *Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma.* **Mayo Clin Proc**; 75:897-901; 2000.

SCHUMACHER, H.; SMITH, R. L.; WILLIAMS, R. T.; **Brit. J. Pharmacol**; 25, 324; 1965.

SHANNON, E. J.; MORALES, M. J.; SANDOVAL, F.; *Immunomodulatory assays to study structure-activity relationships of thalidomide.* **Immunopharmacology**; 35:203-12; 1997.

SMITH, L. R.; WILLIAMS, R. A.; WILLIAMS, R. T.; *Phthaloylisoglutamine: a metabolite of thalidomide.* **Life Sci**; 7:333-6; 1962.

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-4-yl) phthalimidine (EM16) and their metabolites in biological samples.* **J Chromatogr**, 488:417-25; 1989.

WNENDT, S.; ZWINGENBERGER, K. *Thalidomide's chirality.* **Nature**. 385:303-4; 1997.

ZHOU, S.; WANG, F.; HSIEH TZE-CHEN; JOSEPH, M.; WU, AND ERXI WU; *Thalidomide—A Notorious Sedative to a Wonder Anticancer Drug.* **Curr Med Chem**; 20(33): 4102–4108; 2013.