

TALIDOMIDA – II Atividades Farmacológicas

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 foi comercializada como droga para tratamento de enjoos matinais comuns no início da gestação. Porém, seu uso levou ao nascimento de milhares de crianças com focomelias. Este fato fez com que esta droga fosse retirada do mercado, cerca de dez anos depois. Entretanto, a mesma também apresenta também atividades farmacológicas, e ressurgiu quarenta anos depois devido às suas atividades antiangiogênica e sobre o sistema imunológico. Observam-se efeitos benéficos nos tratamentos de eritema nodoso leproso, mieloma múltiplo, sintomas da AIDS, rejeição de órgãos transplantados e inibição do vírus HIV.

PALAVRAS-CHAVE: Atividade antiangiogênica; Efeito Imunomodulatório; Anti-HIV.

INTRODUÇÃO

Em 1953, a talidomida foi lançada no mercado com o nome comercial Contergan, pela indústria farmacêutica Chemie Grünenthal (BORGES e FRÖEHLICH, 2003). Este fármaco mostrou-se eficaz no tratamento de enjoos matinais devido à gravidez (DALLY, 1998; LIMA *et al.*, 2001), mas posteriormente (1960), verificou-se que o mesmo causava malformações em recém-nascidos (MARRIOT *et al.*, 1999). Deixou um saldo de 8.000-10.000 crianças ao redor do mundo com focomelias, tais como malformações nos membros, orelhas, olhos, coração e rins. Em 1961, foi retirada do mercado (OLIVEIRA, 1998).

Quase 40 anos depois, a talidomida renasce como um fármaco com potencial de tratamento de várias condições patológicas, como hanseníase, lúpus eritematoso, doenças crônico-degenerativas, AIDS e algumas neoplasias (MARRIOT *et al.*, 1999; OLIVEIRA, 1998). Além disso, verificou-se que a droga também tinha atividade imunossupressora no tratamento de pacientes transplantados (BORGES; FRÖEHLICH, 2003).

O objetivo deste trabalho é descrever as atividades farmacológicas da talidomida no tratamento eficaz de várias doenças.

2 ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DA TALIDOMIDA NO TRATAMENTO DE VÁRIAS DOENÇAS

Desde os estudos iniciais, verificou-se que esta droga exibia propriedades ansiolíticas, hipnóticas, antieméticas e analgésicas (FABRO *et al.*, 1965; SMITHELLS *et al.*, 1966). Subsequentemente, foi descoberta sua alta efetividade no tratamento do eritema nodoso leproso (ENL) (SAMPAIO *et al.*, 1993; SHESKIN, 1965). Com base em seus efeitos benéficos no tratamento de dermatoses inflamatórias associadas a condições específicas, o fármaco passou a ser usado no tratamento de outras desordens inflamatórias, autoimunes e ou dermatológicas, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso, tuberculose, sarcoidose, doença de Behcet e síndrome de Sjögren (CALABRESE; FLEISCHER, 2000).

Há resultados promissores do uso da talidomida no tratamento de pacientes com perda progressiva de peso e suores noturnos relacionados ao câncer ou à AIDS (MUJAGIC *et al.*, 2002). A talidomida provou ter também atividade antitumor em pacientes com mieloma múltiplo (EISEN *et al.*, 2000), câncer hepatocelular (PATT *et al.*, 2000), e uma variedade de outros tipos de tumores sólidos, incluindo sarcoma de Kaposi em pacientes HIV-positivos (LITTLE *et al.*, 2000; FIFE *et al.*, 1998).

2.1 Tratamento de ENL

Em 1965, observou-se que os sinais clínicos e sintomas de pacientes com ENL foram atenuados 48 horas após o uso de talidomida (BORGES e FRÖEHLICH, 2003). Posteriormente, verificou-se que 70-80% de um total de 102 pacientes com lesões de ENL apresentaram melhoras após tratamento com o fármaco (NIGHTINGALE, 1998).

Em 1997, uma divisão da FDA liberou e recomendou a indicação de talidomida para lesões de ENL (NIGHTINGALE, 1998).

A hanseníase, anteriormente conhecida como lepra, é uma doença causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, que em sua maioria acomete a pele e os nervos periféricos. Divide-se em três tipos: tuberculóide, intermediária (borderline) e lepromatosa (VALENTINI *et al.*, 1999). A tuberculóide é encontrada em paciente

com grande número de células imunes mediadoras contra o bacilo, que raramente encontra-se nas lesões. Na lepromatosa, o bacilo cresce profundamente na pele e nos nervos periféricos, visto que há uma pequena quantidade de células imunes mediadoras (BORGES; FRÖEHLICH, 2003). A borderline, por sua vez, apresenta características semelhantes às outras duas (VALENTINI *et al.*, 1999).

A doença é caracterizada por dois estados reacionais, reação reversa e eritema nodoso leproso (ENL), sendo que esta última ocorre em pacientes lepromatosos multibacilares (PARTIDA-SANCHES *et al.*, 1998). O ENL é clinicamente caracterizado pelo aparecimento de nódulos dérmicos ou subcutâneos eritematosos, quentes, móveis e dolorosos. Lesões aparecem em formato de vesícula, bolhas que podem evoluir para ulcerações. Podem ocorrer manifestações sistêmicas como febre, adenomegalia, artralgia, mialgia, e dor nos nervos (VALENTINI *et al.*, 1999).

Estudos demonstraram que no curso da hanseníase ocorrem níveis elevados de IL1 e principalmente TNF α (SAMPAIO *et al.*, 1991; SILVA; FOSS, 1989). IL1 e TNF α são citocinas inflamatórias com ação sinérgica sobre o endotélio capilar, causando um aumento na permeabilidade durante a reação inflamatória *in vivo* e *in vitro* (BORGES; FRÖEHLICH, 2003).

A talidomida é o fármaco com ótimo efeito terapêutico nas reações tipo II, contudo, apresenta contra indicações em caso de mulheres grávidas e em idade fértil (VALENTINI *et al.*, 1999). O fármaco diminui a produção de TNF α por meio do bloqueio do RNA mensageiro que comanda sua produção, explicando seu efeito no ENL (BORGES; FRÖEHLICH, 2003; SAMPAIO *et al.*, 1991).

A propriedade da talidomida em reduzir os níveis séricos de TNF α provoca uma melhora nas manifestações locais e sistêmicas do ENL, por inibir a migração de células inflamatórias às lesões (SAMPAIO *et al.*, 1993).

2.2 Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivo (MMR)

White (1996) define mieloma múltiplo como uma proliferação maligna descontrolada de plasmócitos, e tem como características, presença de uma imunoglobulina monoclonal no soro, anemia e lesões osteolíticas.

A imunoglobulina monoclonal recebe três nomes: paraproteína, proteína M (fator) ou proteína do mieloma. Aproximadamente 50% dos pacientes com mieloma múltiplo apresentam a paraproteína IgG e 25% a paraproteína IgA (WHITE, 1996; FUNDENBERG *et al.*, 1980).

Nos últimos 20 anos do século passado, a talidomida foi o primeiro fármaco a manifestar atividade clínica no tratamento de MMR. A droga beneficia pacientes com MM devido à sua capacidade de inibir o crescimento de novos vasos sanguíneos (angiogênese) que causa o aumento do suprimento de sangue nos tumores, alimentando suas células (BORGES; FRÖEHLICH, 2003). Foi considerada como um tratamento alternativo para pacientes submetidos a transplante ou tratados com terapias convencionais (RAJKUMAR *et al.*, 2000).

Estudos sobre o tratamento de pacientes com MM recidivo e avançado, mostrou que pacientes tratados com doses de 200-800 mg/d de talidomida, conforme a tolerância de cada paciente no decorrer do tratamento, apresentaram uma queda nos níveis de paraproteína, o que comprovou resposta adequada ao tratamento (RAJKUMAR *et al.*, 2000; JULIUSSON *et al.*, 2000; KNELLER *et al.*, 2000). Alguns pacientes tiveram suas doses reduzidas devido a efeitos adversos, mas mesmo assim o tratamento foi bem tolerado e a resposta foi mantida (KNELLER *et al.*, 2000).

Dentre os efeitos adversos incluem-se sedação excessiva, fadiga, constipação e erupção cutânea; pode ocorrer também hipotireoidismo. Um tratamento mais extenso (seis meses ou mais) pode causar neuropatias periféricas caracterizadas por fortes dores nas pernas e nos pés, redução dos reflexos e ocorrência de câibras (BADROS *et al.*, 2002; CHAVE *et al.*, 2001; RAJKUMAR *et al.*, 2000).

2.2.1 Relato de Caso

Uma mulher de 69 anos com mieloma múltiplo (MM) em estágio avançado, submetida a quimioterapia e radioterapia, apresentava sangramento nas gengivas e equimose extensiva, concentração de hemoglobina – 9,9 g.dL⁻¹, contagem leucocitária – 14,8x10⁹.L⁻¹, trombocitopenia – 3x10⁹.L⁻¹, 90% da medula envolvida por mieloma e nível plasmático de proteína M – 66 g.L⁻¹ (IgAκ). A paciente

submetida a dois meses de tratamento com talidomida apresentou melhora significativa nos sintomas e nos resultados dos testes laboratoriais (concentração de hemoglobina – $12,2 \text{ g.dL}^{-1}$, contagem de linfócitos – $3,6 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ e nível plasmático de proteína M – 10 g.L^{-1} (RAJKUMAR *et al.*, 2000).

Apoiado nestas evidências, pode-se considerar a talidomida como uma alternativa para o tratamento de MM recidivo. Há controvérsia na literatura sobre o uso combinado da talidomida com quimioterápicos (RAJKUMAR *et al.*, 2000; MUNSHI *et al.*, 1999)

2.3 Atividade Anti-HIV e Seus Efeitos nos Sintomas da AIDS

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), causador da AIDS, apresenta muitos alvos terapêuticos. De acordo com as várias fases de seu ciclo, diversas estratégias podem ser usadas para descobrir novos agentes quimioterápicos (DERPOORTEN *et al.*, 1997). Presume-se que a talidomida possa exercer atividade anti-HIV por meio da interferência na produção do fator de necrose tumoral (SCHULER; EHNINGER, 1995). A expressão do HIV na célula infectada é induzida diretamente pelo TNF α por estimulação do fator de transcrição nuclear kappa-B (POLI *et al.*, 1990).

Estudos *in vitro* demonstraram que o efeito estimulatório do TNF α na replicação do VIH1 é bloqueado pela talidomida em linhagem de células U1 e em células mononucleares de sangue periférico de pacientes em estado avançado de infecção por HIV (MAKONKAWKEYOON *et al.*, 1993). No entanto, há controvérsia na literatura em estudos *in vivo* quanto à atividade da talidomida em inibir a produção de TNF α (JACOBSON *et al.*, 1997; KLAUSNER *et al.*, 1996). Com base nestes resultados, faz-se necessário a efetuar estudos mais aprofundados sobre o fármaco, visto que seu potencial ainda está sendo estudado (RAVOT *et al.*, 1999).

Fármacos com estruturas semelhantes à da talidomida têm manifestado melhor atividade antiviral (MOREIRA *et al.*, 1993). Tem sido confirmada atividade anti-HIV da ftalimida, uma molécula que se faz presente na talidomida (MAKONKAWKEYOON *et al.*, 1993). Foi demonstrado que derivados da fenilftalimida, N-adamantilbenzamida e N-1-adamantilftalimida apresentam atividade antiviral (DERPOORTEN *et al.*, 1997).

Parece promissor o papel da talidomida no tratamento de diversas patologias associadas ao HIV, sendo a caquexia uma delas (BORGES; FRÖEHLICH, 2003). É uma patologia caracterizada pela perda progressiva de peso e de musculatura, seguido de distúrbios metabólicos como anorexia ou diarreia. A caquexia é considerada o nível final da progressão da doença e que leva à morte (BORGES; FRÖEHLICH, 2003). A talidomida parece melhorar significativamente o quadro de caquexia, com indução de ganho de massa corporal e reversão dos sintomas desta (BORGES; FRÖEHLICH, 2003). Um fator relevante para ocasionar a caquexia é TNF α (REYES-TERÁN *et al.*, 1996), sendo assim, o ganho de peso está associado à diminuição da produção do mesmo em pacientes tratados com talidomida (RAVOT *et al.*, 1999).

Também foram descritos efeitos benéficos da talidomida no tratamento de ulcerações aftosas orais, esofagianas e genitais associadas à AIDS. Não se sabe exatamente a causa das ulcerações aftosas, contudo, presume-se que seja devido a fatores imunológicos, que podem ser revertidos pelas propriedades imunomoduladoras do fármaco (ALEXANDER; WILCOX, 1997).

O Grupo de Ensaios Clínicos sobre AIDS (*AIDS Clinical Trials Group*) de New York, Estados Unidos da América realizou um estudo em que 55% dos pacientes tratados com doses de 200 mg.d⁻¹ de talidomida apresentaram cicatrização completa de úlceras aftosas orais, quando comparado a um grupo placebo (7%) (JACOBSON *et al.*, 1997). Embora a talidomida apresente efeitos benéficos em condições associadas ao HIV, recomenda-se cautela e controle de seu uso (BORGES; FRÖEHLICH, 2003).

3 EFEITOS DA TALIDOMIDA SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO

3.1 Atividade Imunossupressora

A atividade imunossupressora da talidomida tem sido estudada para o tratamento de diversas doenças autoimunes e, em modelos animais, na doença do enxerto-versus-hospedeiro, após transplante de medula e de rim (WETTSTEIN; MEAGHER, 1997; VOGELSANG *et al.*, 1988; SHESKIN *et al.*, 1965).

A complicação mais comum após transplante de medula é a doença crônica do enxerto-versus-hospedeiro. Ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes que sobreviveram por 100 dias após o transplante (SULLIVAN *et al.*, 1988). Dentre as manifestações clínicas pós-transplante mais frequentes incluem-se diarreia, doenças na pele, disfunção hepática e mucosites orais (POEL *et al.*, 2001). Ensaios clínicos com diferentes terapias para a doença mostraram que muitos pacientes responderam bem ao tratamento, no entanto, muitos deles não conseguiram resultado satisfatório (VOGELSANG *et al.*, 1989).

A associação da talidomida com pequenas doses de ciclosporina mostrou prevenir a rejeição aguda em transplante halogênico cardíaco em ratos (TAMURA *et al.*, 1990). Esta combinação é utilizada na profilaxia da doença do enxerto-versus-hospedeiro, o que sugere uma possível ação sinérgica entre os dois fármacos (VOGELSANG *et al.*, 1988).

Em modelos animais, doses de 50 mg.kg⁻¹ de talidomida ou 15 mg.kg⁻¹ de ciclosporina preveniram com êxito a doença do enxerto-versus-hospedeiro, porém baixas doses de cada um dos fármacos mostraram-se ineficazes na prevenção desta doença (VOGELSANG *et al.*, 1988).

Um derivado da talidomida, a N-hidroxitálidomida apresenta propriedades imunossupressoras com potencial semelhante e/ou melhor do que a talidomida. A combinação de cada um destes compostos, em baixas concentrações, com a ciclosporina A, provocam um aumento da atividade, podendo diminuir a toxicidade de ambos (HUY-PHAM *et al.*, 1997).

A talidomida e sua combinação com a ciclosporina A são bem toleradas, causam a melhora da velocidade de resposta à doença do enxerto-versus-hospedeiro (VOGELSANG *et al.*, 1988).

3.2 Efeito Imunomodulatório

A talidomida apresenta diversos efeitos inibitórios e estimulatórios do sistema imune. Inibe a migração de bloqueadores da quimiotaxia dos leucócitos e fagócitos, efeito este relacionado à produção de integrina da cadeia β (MCCARTY, 1997; NEUBERT *et al.*, 1996; NOGUEIRA *et al.*, 1994; BARNHILL *et al.*, 1984). Além disso, a mesma diminui a infiltração de macrófagos associados a tumores,

provavelmente para suprimir as moléculas de adesão das células endoteliais (D'ARCY; GRIFFIN, 1994).

Em experimentos realizados com animais, a droga promoveu mudanças nas respostas imune a Th2, com melhoras na produção das interleucinas (IL) 4 e 5, e diminuição da produção de células T. O uso do fármaco para tratamento em humanos está associado a inúmeras mudanças nos níveis de secreção da citocina celular. Em pacientes infectados com HIV, a talidomida estimula a produção de IL2 e IL12 (SHANNON *et al.*, 2000; HASLETT *et al.*, 1999) e diminui a produção de IFN γ em macrófagos (ROWLAND *et al.*, 1998). No entanto, em indivíduos saudáveis, intensifica a produção do mesmo em lipopolissacarídeos e estimula leucócitos polimorfonucleares (VERBON *et al.*, 2000). Em paciente com eritema nodoso leproso, a talidomida bloqueia a produção de TNF (SAMPAIO *et al.*, 1993).

Outros dois efeitos indiretos antitumor da talidomida foram descobertos: inibição da secreção da IL6, uma citocina secretada pelo estroma da medula óssea, essencial para a sobrevivência e proliferação das células do mieloma; e estimulação da síntese de IFN γ . Sua ação em larga escala levanta a possibilidade de que pelo menos parte de seu efeito antitumor possa depender de efeitos, ainda não reconhecidos, da citocina ou da subpopulação de células imunes específicas. Enfim, a talidomida ou seus metabolitos podem ter efeito direto antitumor (MUJAGIC *et al.*, 2002).

O fármaco supriu a proliferação de células humanas de mieloma em culturas (MUJAGIC *et al.*, 2002). Diretamente, análogos da talidomida têm maior capacidade de inibir o crescimento de células tumorais (MUJAGIC *et al.*, 2002).

4 ATIVIDADE ANTIANGIOGÊNICA

Diversos experimentos *in vivo* demonstraram a capacidade antiangiogênica da talidomida em suprimir a proliferação de vasos nos ensaios em microbolsas de coelho (D'AMATO *et al.*, 1994). O fármaco é capaz de suprimir a secreção do TNF α e do interferon L (IFN L), sendo ambos responsáveis por regular a expressão da integrina das células endoteliais. Este processo é crucial para a formação de novos vasos (MCCARTY, 1997). Também inibe a secreção do fator de crescimento do

fibroblasto básico (bFGF), um fator angiogênico secretado por tumores humanos (FINE *et al.*, 2000; LIU *et al.*, 1999; NEUBERT *et al.*, 1996).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A talidomida, inicialmente utilizada para combater enjoos matinais em grávidas, mostrou ser extremamente teratogênica. Entretanto, cerca de quarenta anos depois a mesma reaparece como droga promissora no tratamento de uma grande variedade de moléstias, como eritema nodoso leproso, mieloma múltiplo e AIDS. Esta droga também mostrou ser efetiva no tratamento de diversas condições autoimunes ou inflamatórias. Tem amplo efeito inibitório e estimulatório sobre o sistema imune, suprime macrófagos e monócitos, e conseqüente inibição da função e secreção de TNF- α e IFN- γ . Estes regulam a expressão endotelial da integrina, um processo determinante para a formação de novos vasos sanguíneos. 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

ALEXANDER, L. N.; WILCOX C. M. *A prospective trial of thalidomide for the treatment of HIV associated idiopathic esophageal ulcers.* **AIDS Res Hum Retroviruses** 3:301-4; 1997.

BADROS, A. Z.; 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**; 112:412-3; 2002.

BARNHILL, R. L.; DOLL, N. J.; MILLIKAN, L. E.; HASTINGS, R. C.; *Studies on the antiinflammatory properties of thalidomide: effects on polymorphonuclear leucocytes and monocytes.* **J Am Acad Dermatol**; 11(5 Pt 1):814-9; 1984.

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.

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

CHAVE, T. A.; FINLAY, A. Y.; KNIGHT, A. G.; *Thalidomide usage in Wales: the need to follow guidelines*. **Br J Dermatol**; 144:310-5; 2001.

D'AMATO, R. J.; LOUGHNAN, M. S.; FLYNN, E.; FOLKMAN, J.; HAMEL, E.; *Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis*. **Proc Natl Acad Sci USA**; 91:4082-5; 1994.

D'ARCY P. F.; GRIFFIN, J. P.; *Thalidomide revisited*. **Adverse Drug React Toxicol Rev**; 13:65-76; 1994.

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

DERPOORTEN, K. V.; BALZARINI, J.; DE CLERCQ E.; POUPAERT, J. H.; **Anti-HIV activity of N-1 adamantyl-4-aminophthalimide**. *Biomed Pharmacother*; 51:464-8; 1997.

EISEN, T.; BOSHOFF, C.; MARK, I.; SAPUNAR, F.; VAUGHAN, M. M.; PYLE, L. *et al*. **Continuous low dose Thalidomide: a phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer**. *Br J Cancer*; 82:812-7; 2000.

FABRO, S.; SCHUMACHER, H.; SMITH, R. L.; STAGG, R. B.; WILLIAMS, R. T. **The metabolism of thalidomide: some biological effects of thalidomide and its metabolites**. *Br J Pharmacol*; 25:352-62; 1965.

FIFE, K.; HOWARD M. R.; GRACIE, F.; PHILLIPS, R. H.; BOWER, M. **Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma and correlation with HHV8 titre**. *Int J STD AIDS*; 9:751-5; 1998.

FINE, H. A.; FIGG, W. D.; JAECKLE, K.; WEN, P.Y.; KYRITSIS, A. P.; LOEFFLER, J. S.; *et al*. **Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas**. *J Clin Oncol*; 18:708-15; 2000.

FUNDENBERG, H. H.; STITES D. P.; CADWELL J. L.; WELLS, J. V.; **Imunologia básica e clínica**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1980.

HASLETT, P. A.; KLAUSNER, J. D.; MAKONKAWKEYOON, S.; MOREIRA, A.; METATRATIP, P.; BOYLE B. *et al*. **Thalidomide stimulates T-cell responses and interleukin 12 production in HIV-infected patients**. *AIDS Res Hum Retroviruses*; 15:1169-79; 1999.

HUY-PHAM, C.; GALONS, H.; VOISIN, J.; ZHU, J.; RIGHENZI, S.; WARNET, J. M.; *et al*. **In Vitro and In Vivo immunosuppressive potential of thalidomide and its**

derivate N-hydroxythalidomide, alone and in combination with cyclosporin A. *Int J Immunopharmacol*; 19:289-96; 1997.

JACOBSON, J. M.; GREENSPAN, J. S.; SPRITZLER, J.; KETTER, N.; FAHEY, J. L.; JACKSON, J. B. *et al.* **Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection.** *N Engl J Med*; 336:1487-93; 1997.

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*; 109:89-96; 2000.

KLAUSNER, J. D.; MAKONKAWKEYOON, S.; AKARASEWI, P.; NAKATA, K.; KASINRERK, 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*; 11:247-57; 1996.

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*; 108:391-3; 2000.

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

LITTLE, R. F.; WYVILL, K. M.; PLUDA, J. M.; WELLES, L.; MARSHALL, V.; FIGG, W. D. *et al.* **Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma.** *J Clin Oncol*; 18:2593-602; 2000.

LIU, J.; RAZANI, B.; TANG, S.; TERMAN, B. I.; WARE, J. A.; LISANTI M. P.; **Angiogenesis activators and inhibitors differentially regulate caveolin-1 expression and caveolate formation in vascular endothelial cells. Angiogenesis inhibitors block vascular endothelial growth factor induced down-regulation of caveolin-1.** *J Biol Chem*; 274:15781-5; 1999.

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.; MULLER, G.; DALGLEISH, A. G. **Thalidomide as an emerging immunotherapeutic agent.** *Immunol Today*; 20:538-40; 1999.

MCCARTY, M. F.; **Thalidomide may impede cell migration in primates by down-regulating integrin beta-chains: potential therapeutic utility in solid malignancies, proliferative retinopathy, inflammatory disorders, neointimal hyperplasia, and osteoporosis.** *Med Hypotheses*; 49:123-31; 1997.

- MOREIRA, A. L.; SAMPAIO, E. P.; ZMUIDZINAS, A.; FRINDT, P.; SMITH, K.; KAPLAN, G.; ***Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alfa by enhancing mRNA degradation.*** *J Exp Med*; 177:1675-80; 1993.
- MUJAGIC, H.; CHABNER, B. A.; MUJAGIC, Z.; ***Mechanisms of Action and Potential Therapeutic Uses of Thalidomide***; 43(3):274-285; 2002.
- MUNSHI, N., DESIKAN, R., ZANGARI, M. ***Chemoangiopathy with DT-PACE for previously treated multiple myeloma (MM).*** *Blood*; 94 (suppl 1): j123a; 1999.
- NEUBERT, R.; HINZ, N.; THIEL, R.; NEUBERT, D.; ***Down-regulation of adhesion receptors on cells of primate embryos as a probable mechanism of the teratogenic action of thalidomide.*** *Life Sci*; 58:295-316; 1996.
- NIGHTINGALE, S. L. ***From the food and drug administration.*** *J Am Med Inform Assoc*; 280:872; 1998.
- NOGUEIRA, A. C.; NEUBERT, R.; HELGE, H.; NEUBERT, D.; ***Thalidomide and the immune system. 3. Simultaneous up and down regulation of different integrin receptors on human white blood cells.*** *Life Sci*; 55:77-92; 1994.
- OLIVEIRA G.G.; ***A indústria farmacêutica e o controle internacional de medicamentos.*** Brasília: Editora Gráfica do Senado; 1998.
- PARTIDA-SANCHES, P. *et al.*, ***IgG antibody subclasses, tumor necrosis factor and IFN-gama levels in patients with type II lepra reaction on thalidomide treatment.*** *Int Arch Allergy Immunol*; 116:60-6; 1998.
- PATT, Y. Z.; HASSAN, M. M.; LOZANO, R. D.; ELLIS, L. M.; PETERSON, J. A.; WAUGH, K. A. ***Durable clinical response of refractory hepatocellular carcinoma to orally administered thalidomide.*** *Am J Clin Oncol*; 23:319-21; 2000.
- POEL, M. H. W.; PASMÁN, P. C.; SCHOUTEN, H. C. ***The use of thalidomide in chronic refractory graft versus host disease.*** *Neth J Med*; 59:45-9; 2001.
- POLI, G.; KINTER, A.; JUSTEMENT, J. S. ***Tumor necrosis factor alpha functions in an autocrine manner in the induction of human immunodeficiency virus expression.*** *Proc Natl Acad Sci USA*; 87:782-5; 1990.
- 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.
- RAVOT, E.; LISZIEWICZ, F. L. ***New uses for old drugs in HIV infection. The role of hydroxyurea, cyclosporin and thalidomide.*** *Drugs*; 58:953-63; 1999.
- REYES-TERÁN, G.; SIERRA-MADERO, J. G.; DELCERRO, V. M. ***Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.*** *AIDS*; 10:1501-7; 1996.

ROWLAND, T. L.; MCHUGH, S. M.; DEIGHTON, J.; DEARMAN, R. J.; EWAN, P.W.; KIMBER, I. **Differential regulation by thalidomide and dexamethasone of cytokine expression in human peripheral blood mononuclear cells.** *Immunopharmacology*; 40:11-20; 1998.

SAMPAIO, E. P.; KAPLAN, G.; MIRANDA, A.; NERY, J. A.; MIGUEL, C. P.; VIANA, S. M. *et al.* **The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestations of erythema nodosum leprosum.** *J Infect Dis*; 168:408-14; 1993.

SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N.; GALILLY, R.; COHN, Z. A.; KAPLAN, G. **Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes.** *J Exp Med*; 173:699-703; 1991.

SCHULER, U.; EHNINGER, G.; **Thalidomide: rationale for renewed use in immunological disorders.** *Drug Saf*; 12:364-9; 1995.

SHANNON, E.; ASEFFA, A.; PANKEY, G.; SANDOVAL, F.; LUTZ, B.; **Thalidomide's ability to augment the synthesis of IL-2 in vitro in HIV-infected patients is associated with the percentage of CD4+ cells in their blood.** *Immunopharmacology*; 46:175-9; 2000.

SHEKIN, J. **Thalidomide in the treatment of lepra reaction.** *Clin Pharm Ther*; 6:303-6; 1965.

SILVA, C. L.; FOSS, N. T. **Tumor necrosis factor in leprosy patients.** *J Infect Dis*; 159:787-9; 1989.

SMITHELLS, R.W. **The thalidomide syndrome: comprehensive care.** *Clin Pediatr (Phila)*; 5:255-8; 1966.

SULLIVAN, K. M.; WITHERSPOON, R. P.; STORB, R.; DEEG, H. J.; DAHLBERG, S.; SANDERS, J. E. *et al.* **Alternating day cyclosporine and prednisone for treatment of high-risk chronic graft-versus-host-disease.** *Blood*; 72:555-61; 1988.

TAMURA, F.; VOGELSANG, G. B.; REITZ, B. A.; BAUMGARTNER, W. A.; HERSKOWITZ, A.; **Combination thalidomide and cyclosporine for cardiac allograft rejection.** *Transplantation*; 49:20-5; 1990.

VALENTINI, A.; NERY, J. A. C.; SALLES, A. M.; VIEIRA, L. M. M.; SARNO, E. N.; Edema na hanseníase: aspectos clínicos e terapêuticos. **Rev Soc Bras Med Trop**; 32:1-12; 1999.

VERBON, A.; JUFFERMANS, N. P.; SPEELMAN, P.; VAN DEVENTER, S. J.; TEN BERGE, I. J.; GUCHELAAR, H. J. *et al.* **A single oral dose of thalidomide enhances the capacity of lymphocytes to secrete gamma interferon in healthy humans.** *Antimicrob Agents Chemother*; 44:2286-90; 2000.

VOGELSANG, G. B.; HESS, A. D.; FRIEDMAN, K. J.; SANTOS, G. W. **Therapy of chronic graft-versus-host-disease.** *Blood*; 74:507-11; 1989.

VOGELSANG, G. B.; WELLS, M. C.; SANTOS, G. W.; CHEN, T. L.; HESS, A. D.; *Combination low-dose thalidomide and cyclosporine prophylaxis for acute graft-versus-host-disease in rat mismatched model. Transplant Proc; 20:226-8; 1988.*

WETTSTEIN, A. R.; MEAGHER, A. P. ***Thalidomide in Crohn's disease.*** *Lancet; 350:1445-6; 1997.*

WHITE, M. J. Mieloma múltiplo e macroglobulinemias. In: WOOD, M. E.; BUNN, P. A. **Segredos em hematologia/oncologia.** Porto Alegre: Artes Médicas; Cap. 35, p.186-92; 1996.