

TALIDOMIDA: DE TERATOGENICA À TERAPÊUTICA

Thalidomide: from teratogenesis to therapy

Luciana Valente Borges*

Martha de Oliveira Guerra**

Fernando Monteiro Aarestrup**

BORGES, L. V.; GUERRA, M. O.; AARESTRUP, F. M. Talidomida: De teratogênica à terapêutica. *Boletim do Centro de Biologia da Reprodução*, Juiz de Fora, v. 24, p. 31-44, 2005.

Resumo: Apresenta-se um breve histórico da talidomida, ressaltando seus mecanismos de ação como teratogênica e como droga terapêutica.

Palavras-chave: Talidomida. Teratogênese.

INTRODUÇÃO

A talidomida (α -N-phthalimidoglutarimida), um derivado sintético do ácido glutâmico, possui uma longa e polêmica história farmacológica. Foi sintetizada pela primeira vez como um sedativo, em 1953, nos laboratórios da Ciba, uma empresa farmacêutica suíça e, no ano seguinte, pela empresa alemã *Chemie Grunenthal* (RAJKUMAR, 2004).

Vários artigos apresentam a história da talidomida em todas suas etapas (ver revisão em Oliveira, Bermudez e Souza (1999), Borges e Froehlich (2003), Moos e outros (2003), Rajkumar (2004), Teo, Stirling e Zeldis (2005). Resumidamente, os autores relatam que os estudos preliminares em humanos começaram tomando por base um único experimento que mostrava o efeito sedativo hipnótico da talidomida em camundongos, mas nenhum outro estudo de toxicologia animal. Admitia-se também que a intoxicação pela talidomida seria, praticamente, impossível.

Generalizando, equivocadamente, os poucos resultados encontrados em animais para os seres humanos, a *Grunenthal* lançou a talidomida no mercado, em 1957. A empresa propunha várias indicações terapêuticas para a

talidomida, como: irritabilidade, baixa concentração, estado de pânico, ejaculação precoce, tensão pré-menstrual, distúrbios funcionais do estômago e vesícula biliar, doenças infecciosas febris, depressão leve, ansiedade, hipertireoidismo e tuberculose.

Apesar de não terem sido feitos estudos aprofundados sobre sua toxicidade reprodutiva que, aliás, não eram obrigatórios nessa ocasião, a talidomida chegou a ser descrita como o melhor medicamento antiemético para ser administrado a gestantes e lactantes (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; FRANKS; MACPHERSON; FIGG, 2004).

Na campanha publicitária a empresa usou o slogan “Completamente atóxico, completamente seguro”. Após a campanha, houve um aumento colossal na venda da talidomida. Em nível mundial, cerca de vinte países foram licenciados para produzir e/ou distribuir a droga (RAJKUMAR, 2004). Na Europa e Canadá, podia ser comprada sem receita médica. Porém, nos Estados Unidos seu uso clínico não foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*), devido a casos de dormência nas mãos e pés de pessoas que a usavam por longo período, e ao limitado

* Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Patologia, área de concentração: Patologia Investigativa – UFF e bolsista da CAPES.

** Pesquisadores do Centro de Biologia da Reprodução – UFJF.

conhecimento sobre o seu metabolismo (BERWANGER; COSTA; PERES, 2001; MOOS et al., 2003).

A partir de 1959, começaram os relatos médicos sobre o aumento da incidência de nascimentos de crianças com um tipo peculiar de malformação congênita, caracterizada pelo desenvolvimento defeituoso dos ossos longos dos membros, que foi denominada de focomelia pela semelhança com as nadadeiras das focas (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999). Outras malformações também foram observadas: ausência de orelhas, surdez, defeitos na face e palato, e malformações do trato gastrointestinal. Pouco tempo depois, em 1961, a talidomida foi retirada do mercado (POLITI, 2000; BERWANGER; COSTA; PERES, 2001).

No total, foram quase 12.000 recém-nascidos com malformações congênitas relacionadas com o uso da talidomida (FERNÁNDEZ-CAMACHO, LEON-DORANTES, 2000; MOOS et al., 2003) em 46 países, incluindo o Brasil (BORGES, FRÖEHLICH, 2003). Em alguns casos, uma única administração no período crítico do desenvolvimento embrionário resultou em focomelia (POLITI, 2000). Aproximadamente 40% das crianças afetadas morreram no primeiro ano de vida (RAJKUMAR, 2004).

As malformações fetais devido ao uso da talidomida ocorrem quando a droga é ingerida por gestantes entre 35 a 49 dias após o último período menstrual.

A tragédia da talidomida, por ter sido a primeira evidência de teratogenicidade de um medicamento em seres humanos, tornou-se parte da história da medicina, iniciando uma nova era para os estudos da teratologia experimental. Vários princípios teratológicos foram revistos, novas exigências foram feitas aos fabricantes de medicamentos, novos modelos experimentais foram introduzidos, de modo a reduzir os riscos reprodutivos dos fármacos (BERWANGER; COSTA; PERES, 2001).

Durante anos a talidomida ficou fora do mercado, mas, tendo por base um estudo feito em 1964, quando essa droga foi usada em pacientes portadores de eritema nodoso leproso em estágio avançado, com bons resultados, outros pacientes com a mesma patologia foram tratados e, a talidomida foi considerada tão eficiente que a Organização Mundial da Saúde passou a recomendá-la no tratamento da Hanseníase (TEO; STIRLING; ZELDIS, 2005).

Desde então, o número de doenças nas quais a talidomida vem se apresentando como agente terapêutico eficaz aumenta a cada ano. Atualmente, é sabido que esta droga possui potencial terapêutico antiinflamatório, imunomodulador e antiangiogênico (MARRIOT; MULLER;

DALGLEISH, 1999; CALABRESE; FLEISCHER, 2000; BORGES; FRÖEHLICH, 2003; MOOS et al., 2003; KUMAR; WITZIG; RAJKUMAR, 2004).

Como a quantidade de informações sobre esse fármaco aumentou muito, pareceu interessante fazer uma retrospectiva do efeito teratogênico causado pela talidomida à luz dos conhecimentos atuais de seus mecanismos fisiopatológicos e traçar comentários breves sobre sua utilização como droga terapêutica, com ênfase no tratamento do câncer, sendo esse o propósito desse artigo.

MECANISMOS TERATOGENICOS PROPOSTOS

Os estudos em animais evidenciaram a extrema variabilidade de respostas à talidomida. Por exemplo, os embriões de camundongos e ratos são relativamente insensíveis a este agente, sendo que, em embriões de coelhos e de primatas não-humanos, a talidomida apresenta-se teratogênica (NEUBERT; MERKER; NEUBERT, 1999; BERWANGER; COSTA; PERES, 2001). Atribui-se a ausência de efeito teratogênico da talidomida em ratos à sua baixa solubilidade no plasma de roedores e conseqüente baixo aporte da droga aos tecidos fetais (SCIALLI, 1992).

Esta droga também possui especificidade tecidual, induzindo malformações em diversos órgãos, mas não em outros. O cérebro não é afetado, mas o coração é um alvo importante, e muitas das mortes observadas em crianças foram, provavelmente, devidas às malformações cardíacas (NEUBERT; MERKER; NEUBERT, 1999).

Como já mencionada, a malformação mais comum causada pela talidomida é a focomelia, caracterizada por um severo encurtamento dos membros. Os ossos longos são mais curtos que o normal, estruturas mais proximais são perdidas, e em casos extremos, a mão ou os dedos são ligados diretamente ao ombro, uma condição descrita como semelhante à nadadeira de uma foca (TABIN, 1998).

Existem atualmente mais de 30 hipóteses para o mecanismo da ação teratogênica da talidomida. Estas podem ser grosseiramente agrupadas em seis categorias, com a talidomida afetando: 1) replicação ou transcrição do DNA; 2) síntese e/ou função dos fatores de crescimento; 3) síntese e/ou função das integrinas; 4) angiogênese; 5) condrogênese, e 6) morte ou lesão celular (STEPHENS; BUNDE; FILLMORE, 2000).

Embora a base farmacológica do efeito da talidomida seja controversa, sabe-se que causa uma diminuição no crescimento do mesênquima do broto dos membros (TABIN, 1998).

O primeiro evento identificável na formação dos membros é o acúmulo, durante a neurulação, de células do mesoderma lateral, que migram para as posições aonde os membros serão formados. Estas células mesodérmicas induzem o ectoderma sobrejacente a formar uma estrutura epitelial de múltiplas camadas, chamada crista ectodérmica apical (CEA) (SCIALLI, 1992), cuja interação com as células mesenquimais é essencial ao desenvolvimento dos membros. A CEA exerce influência indutora sobre o desenvolvimento dos membros. Interage com o mesênquima no brotamento dos mesmos, promovendo seu crescimento. O mesênquima adjacente à CEA é constituído por células indiferenciadas, que proliferam rapidamente, enquanto as células mesenquimais distais a esta se diferenciam em vasos sanguíneos e moldes cartilagosos dos ossos (MOORE; PERSAUD, 2000).

De acordo com o modelo de zona de progressão, estruturas próximo-distais são diferenciadas sob a influência de um sinal contínuo, o qual acredita-se ser o fator de crescimento de fibroblastos (FGF – *fibroblast growth factor*), produzido pelas células da CEA. Inicialmente, todo o mesênquima do membro tem uma identidade proximal, e se não fosse exposto ao FGF, se desenvolveria em estruturas proximais. Contudo, o mesênquima da extremidade do broto do membro sob a CEA – a zona de progressão – é exposto ao FGF e origina estruturas distais. Enquanto o membro se desenvolve, as células da zona de progressão se dividem, e como resultado desse crescimento, nem todas as células ficam dentro da área de alcance do FGF. Assim, aquelas distantes da CEA mantêm seu destino proximal já especificado, enquanto aquelas próximas à CEA são direcionadas para uma posição mais distal (TABIN, 1998).

A focomelia observada após o tratamento com talidomida também pode ser entendida dentro dessa perspectiva. O tratamento com a talidomida bloqueia a proliferação do mesênquima do broto dos membros, o que significa que não há um aumento no número de células dentro da zona de progressão e o FGF produzido pela CEA pode alcançar todas as células do mesênquima subjacente, induzindo essas células a se diferenciarem em estruturas mais distais e inibindo o desenvolvimento proximal dos membros (TABIN, 1998).

ATIVIDADES TERAPÊUTICAS PROPOSTAS

Além do seu uso aprovado no eritema nodoso leproso, a talidomida é prescrita experimentalmente, na maioria das vezes co-administrada com terapias padrão, em diversas condições patológicas principalmente oncológicas, dermatológicas e inflamatórias (TEO; STIRLING; ZELDIS, 2005).

a) Cirrose

A hepatite crônica e subsequente fibrose/cirrose, é uma condição que está intimamente relacionada com um aumento da produção de TNF- α pelas células de Kupffer. Foi observado que a talidomida é capaz de diminuir as áreas hepáticas necrosadas e acelerar a recuperação da cirrose em ratos, através da inibição da produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e fator de crescimento tumoral beta um (TGF β 1) por estas células (YEH et al., 2004).

b) Analgesia

Ribeiro e outros (2000) demonstraram em ratos e camundongos que a talidomida tem efeito analgésico sobre a dor associada à inflamação, aparentemente também como consequência da inibição da produção de TNF- α (RIBEIRO et al., 2000).

c) Artrite Reumatóide

Partindo da premissa que a talidomida inibe a síntese do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), seu uso na artrite reumatóide foi sugerido pelos seguintes fatores: a) o TNF- α está presente em concentrações elevadas no tecido afetado e no líquido sinovial dos pacientes portadores da enfermidade e, b) sabe-se que tanto o TNF- α quanto a interleucina 1 lesam o tecido cartilaginoso normal (SARNO et al., 1991; SIGALA; NELLE; HALABE, 2001; KUMAR; WITZIG; RAJKUMAR, 2004).

d) Tuberculose

A talidomida vem sendo utilizada na tuberculose associada à AIDS (SARNO et al., 1991; SIGALA; NELLE; HALABE, 2001). Em camundongos infectados intravenosamente com BCG, foi demonstrado que a talidomida inibe o desenvolvimento da inflamação granulomatosa, reduzindo o número e o tamanho de granulomas induzidos pelo BCG e níveis de TNF- α no soro e no sítio de desenvolvimento dos granulomas (AARESTRUP; GONCALVES DA COSTA; SARNO, 1995).

e) Dermatoses

A talidomida é muito utilizada na dermatologia, sendo efetiva para mais de 25 dermatoses de etiologia inflamatória ou autoimune, tais como, doença de Behçet, estomatite aftosa, lúpus eritematoso, líquen plano, pruri-

go actínico e nodular, sarcoidose e doença do enxerto-versus-hospedeiro (FERNÁNDEZ-CAMACHO; LEON-DORANTES, 2000; WINES; COOPER; WINES, 2002; AZULAY, 2004).

Em um estudo *in vitro*, foi demonstrado que a talidomida aumenta tanto a migração quanto a proliferação de ceratinócitos, o que pode ser importante em condições onde há reepitelização deficiente (NASCA et al., 1999).

f) Neoplasias

É indicada em várias neoplasias como: mieloma múltiplo (RAJKUMAR, WITZIG, 2000), leucemia mielóide aguda, glioma, sarcoma de Kaposi, câncer prostático, melanoma maligno, câncer pancreático e carcinoma de células renais (WINES; COOPER; WINES, 2002; MOOS et al., 2003; ELEUTHERAKIS-PAPAIKOVOU; BAMIAS; DIMOPOULOS, 2004; KUMAR; WITZIG; RAJKUMAR, 2004; TEO; STIRLING; ZELDIS, 2005).

A administração contínua de baixas doses de talidomida é utilizada como sedativo e inibidor da anorexia em pacientes com melanoma e carcinomas de mama, ovário e rins. Também foram observados efeitos benéficos em síndromes associadas com o câncer em estágios mais avançados, tais como: caquexia, náusea crônica, sudorese profusa e dor (GERSON-CWILI CH; SERRANO-OLIVEIRA; VILLALOBOS-PRIETO, 2001; WINES; COOPER; WINES, 2002).

MECANISMOS DE AÇÃO COMO ANTINEOPLÁSICO

O desenvolvimento do câncer envolve processos como, alteração da expressão de citocinas, aumento da angiogênese, perda de adesão celular, alteração da apoptose e da resposta imunológica.

A talidomida parece interferir com vários desses fatores:

a) Expressão de Citocinas (TNF- α)

Camundongos deficientes em TNF- α são resistentes à carcinogênese cutânea (MOORE et al., 1999; SAGUMA et al., 1999), o que sugere a importância desta citocina no desenvolvimento do câncer.

Sabe-se que o TNF- α é capaz de induzir a perda de coesão das células epiteliais (TABIBZADEH et al., 1995; KOOY et al., 1999), o que facilita o desenvolvimento de metástases.

A talidomida degrada o RNAm do TNF- α (MOREIRA et al., 1993) reduzindo sua expressão e, por tal mecanismo poderia contribuir para o tratamento de neoplasias (BAUDITZ et al., 2002).

b) Angiogênese

A angiogênese possui um papel muito importante no desenvolvimento tumoral. Um tumor em crescimento necessita de uma extensa rede de capilares para prover nutrientes e oxigênio. Na fase pré-vascular, o tumor raramente é maior que 2 a 3 mm³. Até esse tamanho, as células podem obter a nutrição necessária à sobrevivência por difusão passiva, mas, quando o tamanho é maior, se não houver uma vascularização adequada, as células tumorais entram em necrose. Estudos em humanos demonstraram que o grau de vascularização de um tumor é um fator prognóstico que se correlaciona positivamente com sua agressividade, sugerindo que mudanças na vascularização são eventos necessários para a progressão tumoral (BOLONTRADE et al., 1998; LIEKENS et al., 2001; GUPTA, QIN, 2003).

Diversos ensaios clínicos foram realizados para avaliar o potencial anti-neoplásico da talidomida no mieloma múltiplo, correlacionando-se com o efeito inibidor da angiogênese (D'AMATO et al., 1994; KENYON et al., 1997; COMBE, 2001; RAJKUMAR et al., 2000; RICHARDSON et al., 2002; KUMAR et al., 2004). Foi demonstrado que a talidomida pode inibir significativamente a angiogênese e metástases em carcinoma hepatocelular humano transplantado em camundongos Balb/c nude (ZHANG et al., 2005). Essa inibição da angiogênese pela talidomida envolve apoptose de vasos neoformados (FUJITA et al., 2004).

Também foi proposto que a especificidade tissular da talidomida e seu efeito contra certas neoplasias pode ser explicado pelo fato de que vários tecidos em desenvolvimento e as neoplasias dependem de diferentes vias da angiogênese, das quais, apenas algumas são sensíveis à talidomida (STEPHENS et al., 2000).

c) Adesão Celular

O desenvolvimento de neoplasias malignas nos epitélios de revestimento da pele e mucosa bucal é dependente de mecanismos reguladores da expressão de moléculas de adesão intercelular (KOOY et al., 1999; MACHADO et al., 1998). A diminuição e/ou perda dessa adesão é uma característica dos cânceres, principalmente na invasão e metástase (BORSIG, 2004; OKEGAWA et al., 2004). Uma expressão reduzida de

E-caderina, uma molécula de adesão intercelular, causa uma dissociação das células epiteliais e está associada à desdiferenciação tumoral, aumento de invasividade e desenvolvimento de metástases (KOOY et al., 1999; CHEN et al., 2004).

Como já mencionado, o TNF- α induziria a perda de coesão das células epiteliais. O mecanismo de ação seria através da “*downregulation*” da expressão de E-caderina (TABIBZADEH et al., 1995; KOOY et al., 1999). Como a talidomida é um inibidor seletivo desta citocina, acredita-se que ela indiretamente contribua para a manutenção da adesão celular.

d) Apoptose e Resposta Imune

A talidomida apresenta efeitos citotóxicos diretos nas células tumorais, através do aumento da susceptibilidade dessas células à apoptose ou da redução de fatores de crescimento. Ela também estimula a resposta imune, pela ativação de linfócitos T, de células NK (*Natural Killer*) e pelo aumento da susceptibilidade à resposta celular, atenuando o potencial metastático (SLEIJFER et al., 2004).

CONCLUSÃO

Em conclusão, apesar de seus graves efeitos teratogênicos, a talidomida tem elevado potencial terapêutico que necessita ser bem estudado, particularmente no que se refere às neoplasias. Evidentemente, todo o uso terapêutico da talidomida, a exemplo do que ocorre com o ácido retinóico, deve ser acompanhado de precauções para não ser administrado a gestantes, mas não deve ser um empecilho ao avanço dos estudos que vêm modificando o conceito da talidomida de vilã teratogênica para uma droga de elevado potencial terapêutico nas neoplasias, assim como nas doenças autoimunes e granulomatosas.

BORGES, L. V.; GUERRA, M. O.; AARESTRUP, F. M. Thalidomide: From teratogenesis to therapy. *Boletim do Centro de Biologia da Reprodução*, Juiz de Fora, v. 24, p. 31-44, 2005.

Abstract: We present a short history of thalidomide, focusing on its mechanisms of action as a teratogen and as a therapeutic drug.

Keywords: Thalidomide. Teratogenesis.

REFERÊNCIAS

- AARESTRUP, F. M.; GONÇALVES DA COSTA, S. C.; SARNO, E. N. The effect of thalidomide on BCG-induced granulomas in mice. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 28, p. 1069-1076, 1995.
- AZULAY, R. M. Talidomida: indicações em Dermatologia. *An. Bras. Dermatol.*, v. 79, n. 5, p. 603-608, 2004.
- BAUDITZ, J.; WEDEL, S.; LOCHS, H. Thalidomide reduces tumour necrosis factor α and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. *Gut*, v. 50, p. 196-200, 2002.
- BERWANGER, C. G.; COSTA, E. C.; PERES, R. M. Talidomida e ácido retinóico. In: SANSEVERINO, M. T. V.; SPRITZER, D. T.; SCHÜLER-FACCINI, L. *Manual de Teratogênese*. 1. ed. Porto Alegre: Ed. da UFRS, 2001.
- BORGES, L. G.; FRÖEHLICH, P. E. Talidomida: novas perspectivas para utilização como antiinflamatório, imunossupressor e antiangiogênico. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v. 49, n. 1, p. 96-102, 2003.
- BOLONTRADE, M. F. et al. Angiogenesis is an early event in the development of chemically induced skin tumors. *Carcinogenesis*, v. 19, n. 2, p. 2107-2113, 1998.
- BORSIG, L. Selectins facilitate carcinoma metastasis and heparin can prevent them. *News Physiol. Sci.*, v. 19, p. 16-21, 2004.
- CALABRESE, L.; FLEISCHER, A. B. J. Thalidomide: Current and potential clinical applications. *Am. J. Med.*, v. 108, p. 487-495, 2000.
- CHEN, Q. et al. Promoter methylation regulates cadherin switching in squamous cell carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 315, p. 850-856, 2004.
- COMBE, B. Thalidomide: new indications? *Joint Bone Spine*, v. 68, n. 6, p. 582-587, 2001.
- D'AMATO, R. J. et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 91, p. 4082-4085, 1994.

- ELEUTHERAKIS-PAPAIKOVOU, V.; BAMIAS, A.; DIMOPOULOS, M. A. Thalidomide in cancer medicine. **Ann. Oncol.**, v. 15, p. 1151-1160, 2004.
- FERNÁNDEZ-CAMACHO, Y.; LEON-DORANTES, G. Talidomida: una nueva oportunidad. **Rev. Med. Hosp. Gen. Mex.**, v. 63, n. 3, p. 185-191, 2000.
- RANKS, M. E.; MACPHERSON, G. R.; FIGG, W. D. Thalidomide. **Lancet**, v. 263, p. 1802-1811, 2004.
- FUJITA, K. et al. Anti-angiogenic effects of thalidomide expression of apoptosis-inducible active-caspase-3 in a three-dimensional collagen gel culture of aorta. **Histochem. Cell Biol.**, v. 122, p. 27-33, 2004.
- GERSON-CWILICH, R.; SERRANO-OLVERA, A.; VILLALOBOS-PRIETO, A. Talidomida en cáncer avanzado. Estudio fase I. **Cir. Ciruj.**, v. 69, p. 62-67, 2001.
- GUPTA, M. K.; QIN, R-Y. Mechanism and its regulation of tumor induced angiogenesis. **World J. Gastroenterol.**, v. 9, n. 6, p. 1144-1155, 2003.
- KENYON, B. M.; BROWNE, F.; D'AMATO, R. J. Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal model of neovascularization. **Exp. Eye Res.**, v. 64, p. 971-978, 1997.
- KOOY, A. J. W., et al. Expression of E-Cadherin, & β -Catenin, and CD44V6 and the Subcellular Localization of E-Cadherin and CD44V6 in Normal Epidermis and Basal Cell Carcinoma. **Hum. Pathol.**, v. 30, p. 1328-1335, 1999.
- KUMAR, S.; WITZIG, T. E.; RAJKUMAR, S. V. Thalidomide: current role in the treatment of non-plasma cell malignancies. **J. Clin. Oncol.**, v. 22, n. 12, p. 2477-2488, 2004.
- LIEKENS, S.; CLERCQ, E. D.; NEYTS, J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. **Biochem. Pharmacol.**, v. 61, p. 252-270, 2001.
- MACHADO, J. C. et al. E-cadherin expression is correlated with the isolated cell/diffuse histotype and with features of biological aggressiveness of gastric carcinoma. **Int. J. Surg. Pathol.**, v. 6, n. 3, p. 135-144, 1998.
- MARRIOT, J. B.; MULLER, G.; DALGLEISH, A. G. Thalidomide as an emerging immunotherapeutic agent. **Immunol. Today**, v. 20, n. 12, p. 538-540, 1999.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia Clínica**. 6. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- MOORE, R. J. et al. Mice deficient in tumor necrosis factor- α are resistant to skin carcinogenesis. **Nat. Med.**, v. 5, n. 7, p. 828-831, 1999.
- MOOS, R. V. et al. Thalidomide: from tragedy to promise. **Swiss Med. Wkly.**, v. 133, p. 77-87, 2003.
- MOREIRA, A. L. et al. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor α by enhancing mRNA degradation. **J. Exp. Med.**, v. 177, p. 1675-1680, 1993.
- NASCA, M. R. et al. Thalidomide increases human keratinocyte migration and proliferation. **J. Invest. Dermatol.**, v. 113, p. 720-724, 1999.
- NEUBERT, R.; MERKER, H-J.; NEUBERT, D. Developmental model for thalidomide action. **Nature**, v. 400, p. 419-429, 1999.
- OKEGAWA, T, et al. The role of cell adhesion molecule in cancer progression and its application in cancer therapy. **Acta Biochim. Pol.**, v. 51, n. 2, p. 445-457, 2004.
- OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, J. A. Z.; SOUZA, A. C. M. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada?. **Cad. Saúde Pública**, v. 15, n. 1, p. 99-112, 1999.
- POLITI, P. M. Talidomida: Ensayos clinicos en cancer. **Medicina**, v. 60, p. 61-65, 2000. Supl. 2
- RAJKUMAR, S. V. Thalidomide: Tragic past and promising future. **Mayo Clin. Proc.**, v. 79, n. 7, p. 899-903, 2004.
- RAJKUMAR, S. V.; WITZIG, T. E. A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. **Cancer Treat. Rev.**, v. 26, p. 351-362, 2000.
- RIBEIRO, R. A. et al. Analgesic effect of thalidomide on inflammatory pain. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 391, p. 97-103, 2000.

- RICHARDSON, P.; HIDESIMA, T.; ANDERSON, K. Thalidomide: emerging role in Cancer Medicine. **Annu. Rev. Med.**, v. 53, p. 629-657, 2002.
- SAGAGUMA, M. et al. Essential role of tumor necrosis factor α (TNF- α) in tumor promotion as revealed by TNF- α -deficient mice. **Cancer Res.**, v. 59, p. 4516-4518, 1999.
- SANSEVERINO, M. T. V.; SPRITZER, D. T.; SCHÜLER-FACCINI, L. **Manual de Teratogênese**. 1. ed. Porto Alegre: Ed. da UFRS, 2001.
- SARNO, E. N. et al. Serum levels of tumour necrosis factor alpha and interleukin-1 beta during leprosy reactional states. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 84, n. 1, p. 103-108, 1991.
- SCIALLI, A. R. **A Clinical Guide to Reproductive and Developmental Toxicology**. Florida: CRC Press, 1992.
- SIGALA, C.; NELLE, H.; HALABE, J. El resurgimiento de la talidomida. **Rev. Fac. Med. UNAM**, v. 44, n. 5, p. 212-215, 2001.
- SLEIJFER, S.; KRUIT, W. H. J.; STOTER, G. Thalidomide in solid tumours: the resurrection of and old drug. **Eur. J. Cancer**, v. 40, p. 2377-2382, 2004.
- STEPHENS, T. D.; BUNDE, C. J. W.; FILLMORE, B. J. Mechanism of action in thalidomide teratogenesis. **Biochem. Pharmacol.**, v. 59, p. 1489-1499, 2000.
- TABIBZADEH, S. et al. Tumor necrosis factor-alpha mediated dyscohesion of epithelial cells is associated with disordered expression of cadherin/beta-catenin and disassembly of actin filaments. **Hum. Reprod.**, v. 10, n. 4, p. 994-1004, 1995.
- TABIN, C. J. A developmental model for thalidomide defects. **Nature**, v. 396, p. 322-323, 1998.
- TEO, S. K.; STIRLING, D. I.; ZELDIS, J. B. Thalidomide as a novel therapeutic agent: new uses for an old product. **Drug Discov. Today**, v. 10 n. 2, p. 107-114, 2005.
- WINES, N. Y.; COOPER, A. J.; WINES, M. P. Thalidomide in dermatology. **Australas. J. Dermatol.**, v. 45, p. 229-240, 2002.
- YEH, T-S. et al. Thalidomide salvages lethal hepatic necroinflammation and accelerates recovery from cirrhosis in rats. **J. Hepatol.**, v. 41, p. 606-612, 2004.
- ZHANG, Z-L.; LIU, Z-S.; SUN, Q. Effects of thalidomide on angiogenesis and tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma in nude mice. **World J. Gastroenterol.**, v. 11, n. 2, p. 216-220, 2005.

