

Talidomida: é possível esquecer o passado, viver o presente e, quem sabe, planejar o futuro?

Thiago Mattar Cunha *

A talidomida, sem dúvida nenhuma, é o medicamento que mais causou medo em todos os tempos, sendo considerada “a maior tragédia médica dos tempos modernos”. Introduzida na prática clínica no final da década de 50 pela empresa farmacêutica Gruenthal (Alemanha), foi vendida livremente em um grande número de países como um fabuloso anti-emético, atuando principalmente na síndrome matinal apresentada pela maioria das gestantes, fato que levou ao grande uso por pessoas nessa condição e, como veremos a seguir, foi determinante para sua retirada do mercado apenas quatro anos após sua aprovação (1957-1961). Naquela época tinha-se a idéia de que as drogas administradas às mulheres grávidas não exerciam efeitos sobre os fetos, por não ultrapassarem a barreira placentária. Mas essa idéia foi precocemente mudada graças às observações da obstetra australiana William McBride e do pediatra Alemão Widukind Lenz, os quais suspeitaram de uma associação entre o nascimento de bebês com deformidades e a utilização da talidomida pelas mães. Então, depois de confirmadas essas observações, a talidomida foi retirada do mercado em 1961, devido ao seu efeito teratogênico e também por causar neuropatia. Não se sabe ao certo o número de bebês que nasceram com essas deformações, principalmente focomelia (encurtamento dos membros inferiores e superiores), devido ao uso de talidomida. Estima-se em torno de 20.000 casos distribuídos em mais de 46 países, incluindo o Brasil, sendo os bebês nascidos dessa tragédia médica chamados de “geração talidomida”.



A história da talidomida mudou profundamente a análise que é realizada quando se deseja introduzir um novo medicamento no mercado, tornando os testes pré-clínicos e clínicos bem mais rigorosos nos dias atuais. De fato, em 1962 o Congresso Americano aprovou leis obrigando testes de teratogenicidade em novos medicamentos antes de serem aprovados. Novamente, a talidomida foi determinante na elaboração dos testes de teratogenicidade, uma vez que a talidomida apresenta efeitos teratogênicos somente em algumas espécies como coelhos, primatas e humanos, mas não em roedores. Desta forma, estes testes deveriam ser realizados em várias espécies, e não apenas em roedores, que são necessariamente os animais mais utilizados em testes pré-clínicos.

Outra informação interessante em relação à talidomida foi a observação de que apenas um dos isômeros ópticos (enantiômero S) era responsável pelos efeitos teratogênicos, enquanto o enantiômero R era responsável pelos efeitos benéficos. O desenvolvimento do fármaco enantiomericamente puro poderia, em tese, eliminar os seus efeitos adversos. Entretanto, logo foi descrita a interconversão endógena destes dois isômeros ópticos. Essa evidência também levou a mais restrições em relação ao desenvolvimento e aprovação de medicamentos.

Mas como a talidomida causa seus efeitos teratogênicos? Vários grupos de pesquisa tentaram entender quais mecanismos estariam envolvidos nas ações da talidomida para causar teratogenicidade. Apesar de existirem mais de 20 hipóteses para explicar esses efeitos, uma hipótese muito aceita descrevia a talidomida com um efeito sobre a formação de novos vasos, ou seja, a talidomida bloqueava a síntese de importantes fatores de crescimento envolvidos na angiogênese. Essa idéia foi recentemente suplantada por uma nova hipótese. Um trabalho publicado no Science (2010) demonstrou de uma forma muito elegante que a talidomida se liga e inativa uma proteína chamada cerebron, uma proteína que forma um complexo de ubiquitinação e é fundamental para a formação dos membros. Dessa forma, a inativação da cerebron pela talidomida culmina em uma diminuição da formação dos



membros.

Dessa forma tudo indicava que a talidomida iria ser definitivamente banida do mercado. No entanto, novas observações clínicas apontaram que a talidomida poderia ser útil em outras situações e sendo assim sua utilização poderia ser restringida a certo tipo de pacientes. Em 1964, o Dr. Jacob Sheskin (Universidade de Jerusalém) administrou talidomida em pacientes que apresentavam eritema nodoso hanseniano, uma complicação dolorosa de pacientes com Hanseníase, observando uma melhora nessa condição dolorosa. Algum tempo depois, vários grupos de pesquisa demonstraram que o

efeito da talidomida na hanseníase era devido a sua capacidade de diminuir os níveis de TNF- α , uma importante citocina envolvida na resposta inflamatória e dolorosa. Como o TNF- α é uma citocina que está envolvida na fisiopatologia de várias doenças era de se prever que a talidomida poderia ter um efeito benéfico que ia além de sua ação anti-emética, como veremos a seguir.

Devido a esses estudos, o desfecho da talidomida foi alterado, e atualmente ela vem sendo usada em várias condições clínicas, principalmente na hanseníase, obviamente com várias restrições de uso. O fato de estar associada à inibição da angiogênese levou a vários estudos clínicos com o intuito de avaliar a possibilidade de sua utilização em neoplasias. Essa idéia se confirmou e a talidomida foi então aprovada para uso em Mieloma Múltiplo. De qualquer forma, em todos os casos, vários cuidados são tomados para se evitar novos casos de nascimentos de bebês defeituosos com o uso da talidomida. No Brasil, a talidomida é a droga de escolha em casos graves de eritema nodoso hanseniano. Dado o fato de ter seu efeito associado à inibição da produção de TNF- α , vários estudos têm apontado sua possível utilização em doenças auto-imunes, já sendo prescrita em casos de Prurigo actínico, um tipo de doença auto-imune da pele. E a lista de possíveis usos da talidomida não para de crescer. Abaixo algumas das utilizações para a talidomida que estão sendo analisadas em testes clínicos:

1. Esclerose lateral amiotrófica	10. Magnilidade hematológica	19. Condições dolorosas
2. Úlcera aftosa	11. HIV	20. Câncer de próstata
3. Síndrome de Behçet	12. Doença de Hodgkin	21. Câncer renal
4. Câncer de cérebro	13. Degeneração macular	22. Artrite reumatóide
5. Câncer de mama	14. Melanoma maligno	23. Lupus
6. Caquexia	15. Síndrome mielodisplásica	24. Tuberculose
7. Câncer colorretal	16. Leucemia mielóide	25. Transplante
8. Insuficiência cardíaca congestiva	17. Linfoma não-Hodgkin	26. Fibrodiasplasia
9. Doença de Crohn	18. Câncer de ovário	

Dessa forma, esse editorial ilustra bem como devemos ter muito cuidado com a utilização de medicamentos, como os testes clínicos devem ser feitos de forma responsável e crítica, sem deixar que o marketing farmacêutico (veja alerta nesse mês) interfira nas condutas médicas. Mas, também podemos perceber que nem sempre as coisas estão perdidas quando se demonstra que uma droga apresenta efeitos adversos graves.

Há sempre uma luz no fim do túnel, ou mesmo, há sempre uma doença a procura de um medicamento. Hoje, farmacólogos e químicos procuram desenvolver novas moléculas inibidoras do TNF baseados na estrutura do enantiômero R, mas que não tenham semelhanças ou que sejam convertidas em estruturas equivalentes do enantiômero S. Assim, os análogos da talidomida poderiam, por exemplo, substituir os atuais

imunobiológicos utilizados na artrite reumatóide, que apresentam um alto custo anual (R\$ 30.000 por tratamento), ao passo que o tratamento com os análogos seria bem mais em conta.

Assim, a talidomida ou mesmo drogas análogas certamente ainda tem e terão um lugar na prática clínica, podendo assim se redimir de sua má fama. Nesse sentido, terminamos este editorial com o relato de um paciente acometido por mieloma múltiplo que foi tratado com talidomida: "Eu estava planejando meu próprio funeral, mas essa droga (talidomida) trouxe minha vida de volta".

Referências

1. Ito, T., Ando, H., Suzuki, T., Ogura, T., Hotta, K., Imamura, Y., Yamaguchi, Y. and Handa, H. (2010). *Identification of a Primary Target of Thalidomide Teratogenicity*. Science 327, 1345-1350;
2. Anon. *Thalidomide - A Second Chance? - programme summary*. BBC. <http://www.bbc.co.uk/science/horizon/2004/thalidomide.shtml>.
3. Moghe, Vijay V; Ujjwala Kulkarni, Urvashi I Parmar (2008). *Thalidomide (PDF)*. Bombay Hospital Journal 50 (3): 446. http://www.bhj.org/journal/2008_5003_july/download/page-472-476.pdf;
4. *Thalidomide: 40 years on* BBC news.
5. Burkholz, Herbert (1997-09-01). *Giving Thalidomide a Second Chance*. FDA Consumer (US Food and Drug Administration).
6. *Use of thalidomide in leprosy*". WHO: leprosy elimination. WHO. <http://www.who.int/lep/research/thalidomide/en/index.html>.
7. FDA Approves Thalomid (thalidomide) to Treat Multiple Myeloma
8. Desikan, R; N. Munsi, J. Zeldis et al. (1999). *Activity of thalidomide (THAL) in multiple myeloma (MM) confirmed in 180 patients with advanced disease*. Blood 94 (Suppl. 1): 603a-603a.
9. "Thalidomide". *Cancer treatments*. Cancerbackup. <http://www.cancerbackup.org.uk/Treatments/Biologicaltherapies/Angiogenesisinhibitors/Thalidomide>.
10. Lebrin, Franck; Srun S., Raymond K, Martin S., van den Brink S, Freitas C., Bréant C., Mathivet T., Larrivée B., Thomas J., Arthur H., Westermann C., Disch F., Mager J., Snijder R., Eichmann A., Mummery C. *Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia*. Nature Medicine 2010 16:420-428.
11. Therapontos C, Erskine L, Gardner ER, Figg WD, Vargesson N. *Thalidomide induces limb defects by preventing angiogenic outgrowth during early limb formation*. Proc Natl Acad Sci U S A 2009 106 (21): 8573-8.

* Professor Doutor do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP