REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

TALIDOMIDA E TERATOGENICIDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA DE EVIDÊNCIAS MOLECULARES PARA AVALIAÇÃO DE RISCOS NA ASSISTÊNCIA À GESTANTE

THALIDOMIDE AND TERATOGENICITY: A SYSTEMATIC REVIEW OF MOLECULAR EVIDENCE FOR RISK ASSESSMENT IN PRENATAL CARE

TALIDOMIDA Y TERATOGENICIDAD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA MOLECULAR PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS EN LA ATENCIÓN PRENATAL

Thayná dos Reis Rodrigues[1], Victória Gomes da Silva[2], Francisco Honeidy Carvalho Azevedo[3]

e6117047
https://doi.org/10.47820/recima21.v6i11.7047
PUBLICADO: 11/2025

RESUMO

A talidomida, apesar de seu uso terapêutico contemporâneo, permanece associada a efeitos teratogênicos graves. Este estudo realizou uma revisão sistemática das evidências moleculares relacionadas à teratogenicidade da talidomida, com foco na interação com a proteína Cereblon (CRBN) e nos mecanismos que levam à malformação fetal. As buscas foram conduzidas nas bases PubMed, SciELO e Google Acadêmico, seguindo as diretrizes PRISMA e utilizando a estratégia PICo. Sete estudos atenderam aos critérios de elegibilidade. Os achados indicam que a teratogenicidade da talidomida está fortemente associada à sua ligação à CRBN, desencadeando degradação de proteínas essenciais ao desenvolvimento embrionário. Evidências adicionais sugerem que o fármaco interfere na angiogênese fisiológica e pode aumentar o estresse oxidativo, contribuindo para hipóxia tecidual e danos celulares. Também foi observado que alterações em vias regulatórias ligadas ao desenvolvimento de membros e à proliferação neural reforçam o potencial teratogênico descrito na literatura. De forma convergente, os estudos analisados apontam que a elucidação desses mecanismos é fundamental para orientar práticas de segurança medicamentosa, apoiar estratégias de prevenção de exposição gestacional e fortalecer a assistência pré-natal. Conclui-se que o aprofundamento das evidências moleculares sobre a talidomida é essencial para minimizar riscos e subsidiar políticas de uso racional em mulheres em idade reprodutiva.

PALAVRAS-CHAVE: Talidomida. Teratogenicidade. Gestantes.

ABSTRACT

Thalidomide, despite its contemporary therapeutic applications, remains associated with severe teratogenic effects. This study conducted a systematic review of molecular evidence related to thalidomide teratogenicity, focusing on its interaction with the Cereblon (CRBN) protein and the mechanisms leading to fetal malformations. Searches were performed in the PubMed, SciELO, and Google Scholar databases, following PRISMA guidelines and using the PICo strategy. Seven studies met the eligibility criteria. The findings indicate that thalidomide teratogenicity is strongly linked to its binding to CRBN, triggering the degradation of proteins essential for embryonic development. Additional evidence suggests that the drug interferes with physiological angiogenesis and may increase oxidative stress, contributing to tissue hypoxia and cellular damage. Alterations in regulatory pathways associated with limb development and neural proliferation also reinforce the teratogenic potential described in the literature. Collectively, the studies demonstrate that

[1] Acadêmica do curso de Enfermagem, Centro Universitário Santo Agostinho UNIFSA, Teresina-PI.
[2] Acadêmica do curso de Enfermagem, Centro Universitário Santo Agostinho UNIFSA, Teresina-PI.
[3] Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada a Saúde (ULBRA-RS), Professor do Curso de Enfermagem do Centro Universitário Santo Agostinho UNIFSA, Teresina-PI.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

elucidating these mechanisms is essential to guide medication safety practices, support preventive strategies against gestational exposure, and strengthen prenatal care. Understanding the molecular pathways involved in thalidomide action is crucial for minimizing risks and informing rational use policies for women of reproductive age.

KEYWORDS: *Thalidomide. Teratogenicity. Pregnant women.*

RESUMEN
La talidomida, a pesar de sus aplicaciones terapéuticas contemporáneas, sigue asociada a efectos teratogénicos graves. Este estudio realizó una revisión sistemática de las evidencias moleculares relacionadas con la teratogenicidad de la talidomida, con énfasis en su interacción con la proteína Cereblon (CRBN) y en los mecanismos que conducen a malformaciones fetales. Las búsquedas se llevaron a cabo en las bases PubMed, SciELO y Google Scholar, siguiendo las directrices PRISMA y utilizando la estrategia PICo. Siete estudios cumplieron los criterios de elegibilidad. Los hallazgos indican que la teratogenicidad de la talidomida está estrechamente relacionada con su unión a CRBN, lo que desencadena la degradación de proteínas esenciales para el desarrollo embrionario. Evidencias adicionales sugieren que el fármaco interfiere en la angiogénesis fisiológica y puede aumentar el estrés oxidativo, contribuyendo a la hipoxia tisular y al daño celular. También se observaron alteraciones en vías reguladoras vinculadas al desarrollo de las extremidades y a la proliferación neural, reforzando el potencial teratogénico descrito en la literatura. En conjunto, los estudios analizados demuestran que la elucidación de estos mecanismos es fundamental para orientar prácticas de seguridad medicamentosa, apoyar estrategias de prevención de la exposición gestacional y fortalecer la atención prenatal. Comprender estos mecanismos moleculares es esencial para minimizar riesgos y respaldar políticas de uso racional en mujeres en edad reproductiva.

PALABRAS CLAVE: *Talidomida. Teratogenicidad. Mujeres embarazadas.*

INTRODUÇÃO

A talidomida foi inicialmente comercializada em 1957 como um sedativo considerado seguro, sendo posteriormente utilizada no tratamento de enjoos matinais em gestantes. Devido à crença em sua baixa toxicidade, o medicamento chegou a ser disponibilizado sem prescrição médica em diversos países. No entanto, sua ampla distribuição resultou em uma tragédia de grandes proporções: milhares de crianças nasceram com malformações severas devido à exposição intrauterina à substância. Entre as anomalias mais conhecidas, destacam-se a focomelia, caracterizada pelo encurtamento ou ausência de ossos longos dos membros, além de alterações no sistema cardivascular, gastrointestinal, reprodutivo e urinário (Vargesson; Stephens, 2021).

A segurança da gestante é fundamental para prevenir riscos que possam afetar a mãe e o bebê. Durante a gestação, a vulnerabilidade a eventos adversos exige protocolos rigorosos, especialmente no uso seguro de fármacos. A equipe de saúde, com destaque para a Enfermagem, tem papel essencial na identificação precoce de riscos e na orientação materna. O acompanhamento pré-natal adequado e a educação sobre hábitos saudáveis são estratégias-chave para garantir um desenvolvimento fetal seguro, reforçando a importância de uma

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

assistência qualificada e centrada na paciente (Camacho-Rodríguez, *et al.,* 2022).

Esta pesquisa busca investigar sobre as características moleculares da talidomida, buscando identificar as origens dos efeitos acerca da malformação congênita. Evidências sugerem que as propriedades teratogênicas da talidomida se relacionam com sua capacidade antiangiogênica, indução de estresse oxidativo e envolvimento da proteína Cereblon. A Cereblon (CRBN) é uma proteína humana com afinidade molecular com a talidomida. As interações geradas por esta afinidade representam um marco importante para compreensão dos mecanismos teratogênicos da talidomida e outras substâncias (Figueiredo *et al.*, 2020).

Diante disso, o fármaco talidomida quando utilizado por mulheres grávidas, principalmente nos primeiros meses de gestação, interliga-se a uma proteína Cereblon. uando ocorre esta interligação, acontece o processo de malformação. Trazida para a atualidade, a talidomida é um medicamento de uso controlado, com exigência para que seja cumprida uma série de medidas de controle, a exemplo de produção, prescrição e dispensação, em razão da comprovação de seus efeitos teratogênicos. A despeito do rígido controle que deve ser observado para mulheres em idade fértil, no Brasil, o referido fármaco está proibido para mulheres grávidas (Rossetto; Veronese, 2023).

Evidências sugerem que a proteína CRBN é o alvo primário da talidomida, e consequentemente uma das causas mais importantes para sua teratogenicidade, em detrimento inclusive da atividade ligada à inibição da angiogênese ou danos ao DNA causados por espécies reativas de oxigênio (ROS) (Yamamoto *et al.*, 2022). A talidomida (N-alfa-ftalimido-glutarimida) foi sintetizada na Alemanha e é um derivado sintético do ácido glutâmico, possuindo em sua estrutura dois anéis amida e um centro quiral (Figueiredo *et a.l*, 2020).

Sua estrutura molecular favorece a interação com o CRBN, assim como com outras moléculas de configuração semelhante, o que contribui para os efeitos teratogênicos associados ao fármaco. Diante desse cenário, torna-se evidente que, durante a gestação, os cuidados relacionados ao uso de medicamentos devem ser redobrados, ressaltando-se a importância do acompanhamento pré-natal adequado e da orientação profissional para evitar exposições inadvertidas.

Considerando esses aspectos, este estudo teve como objetivo analisar as evidências moleculares relacionadas à teratogenicidade da talidomida, por meio de uma revisão sistemática da literatura com foco na interação com a proteína Cereblon (CRBN) e nos mecanismos que levam à malformação fetal. Para alcançar esse objetivo, foi formulada a seguinte questão norteadora: quais são as evidências moleculares que explicam a teratogenicidade da talidomida?

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Teratogenicidade

Define-se agente teratogênico como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que durante a gravidez pode interferir no desenvolvimento embrionário causando danos físicos ou mentais. Um agente ou condição, incluindo vírus, fármacos e produtos químicos, que pode comprometer o desenvolvimento pré-natal e resultar em defeitos ao nascer ou até mesmo em morte (Silva *et al.,* 2022).

Para que as gestantes saibam dos riscos, é fundamental a divulgação de informações verídicas, um pré-natal realizado de maneira correta, além de buscar ajuda médica a fim de ter uma gravidez tranquila e saudável, minimizando os riscos tanto para a gestante quanto para o feto. Quando necessário ser usado por mulheres em idade fértil, é preciso um controle minucioso. Devido seus efeitos adversos, a talidomida só pode ser prescrita nesse caso após avaliação médica com exclusão de gravidez por meio de método sensível (Figueiredo *et al.,* 2020).

É de grande relevância mencionar que, caso a gestante não tome as devidas precauções, faça uso de substâncias ilícitas e até mesmo medicamentos sem a devida prescrição médica, a teratogenicidade pode vir a ocorrer causando um dos efeitos mais recorrentes nesta situação, que é a malformação do feto. A interação de um indivíduo com substâncias químico-físicas ou com organismos patogênicos, quando em período gestacional, com ou sem a influência hereditária, poderá ocasionar malformações congênitas, comprometendo, intrinsecamente, o embrião ou feto durante o período de desenvolvimento e diferenciação celular (Silva; Morais, 2022).

Neste sentido, para a gestante ter uma gravidez sem riscos, com saúde e bem-estar, é primordial não expor o feto a algumas medicações. Contudo, é válido enfatizar que as malformações no feto não se manifestam somente em decorrência da utilização de certas substâncias, mas em algumas situações também ocorrem devido a infecções que a gestante teve, doenças, como por exemplo, a diabetes e também a outros fatores. A utilização da talidomida exige rígidas medidas de controle. No Brasil, está proibida para mulheres grávidas e é sempre a última escolha dentre os tratamentos existentes.

Para requisitar o fármaco, é indispensável o preenchimento correto da documentação. Somente unidades que possuam o farmacêutico responsável técnico podem ser credenciadas para dispensá-lo. Os requisitos necessários são: o credenciamento da unidade dispensadora e a solicitação formal, que deve ser encaminhada pela unidade dispensadora de medicamentos à gerência de administração da assistência farmacêutica. A distribuição do fármaco é realizada após a prescrição chegar ao farmacêutico, sendo feita através do almoxarifado ou de uma regional de saúde, com quatidade suficiente para 30 dias de tratamento (Figueiredo *et al.,* 2020).

A escolha de prescrever um fármaco para uma gestante é difícil. As alterações gravídicas no corpo da gestante influem na absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

podendo alterar a resposta esperada. Ainda devem se considerar os riscos e benefícios do uso do fármaco para a mãe e o filho, pesando-se os riscos de não tratar adequadamente a doença durante a gestação e lactação (Aragão, 2019). Outra questão em destaque, referente à restrição de certas substâncias, é que o foco não reside somente nos ricos à gravidez e ao feto, mas também na segurança da gestante e no período pós-parto.

1.2. Medicamentos teratogênicos

Conforme abordado, fármacos teratogênicos são substâncias que causam danos, ou malformações aos fetos. Existem vários tipos desses medicamentos, desde fármacos antidepressivos até aqueles usados no tratamento de acne. A população, ao fazer uso corriqueiro da automedicação, desconhece que muitos desses compostos podem ter ações adversas graves, sobretudo quando utilizados no período gestacional – uma situação de alta vulnerabilidade. Estes danos são causados por: agentes alquilantes, antimetabólitos e antineoplásicos, anticonvulsivantes, anticoagulantes cumarínicos, anti-inflamatórios inibidores da prostaglandinas sintetase, inibidores da enzima conversora da angiotensina, carbonato de lítio, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, misoprostol, retinóides sistêmicos, tionamidas e a talidomida (Costa *et al.,* 2023).

Estes medicamentos são mais danosos ainda nos primeiros meses de gestação, o que aumenta os riscos, por isso, evitar a exposição a eles é fundamental. Os medicamentos teratogênicos influenciam na malformação do feto e, muitas vezes afetam o comportamento das crianças.

Embora a dipirona não seja um medicamento dos mais prejudiciais ou estritamente prejudiciais, recomenda-se que a gestante procure prescrição médica para saber se realmente pode fazer uso de tal medicação, principalmente nos primeiros meses da gestação. Os agentes teratógenos agem por meio de mecanismos patogênicos que afetam o desenvolvimento fetal, atingindo mais de um tecido ou órgão, ocasionando em morte celular, alterações no crescimento dos tecidos (hiperplasia, hipoplasia ou crescimento assincrônico), interferência na diferenciação celular ou em outros processos morfogenéticos (Silva *et al.,* 2021).

1.3. Focomelia

A Focomelia é uma condição que causa malformação nos membros, atingindo principalmente os braços e as pernas, sendo a talidomida a causadora dessa condição que acarreta inúmeros danos à vida de quem a apresenta. Na gestação, o desenvolvimento emocional da mulher é considerado uma fase de transição, visto que as mudanças corporais e metabólicas geram reações adaptativas na mãe e no feto. O desenvolvimento embrionário depende de inúmeros fatores, a exemplo de fatores externos e da influência genética.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

Sabe-se que os teratógenos provocam alterações embrionárias; sendo assim, todas as gestantes deverão ser assistidas rotineiramente pelos profissionais de saúde (Costa *et al*., 2023).

Na gestação, vários fatores devem ser levados em consideração, por ser um período de muitas mudanças e transformação, principalmente no que diz respeito à saúde, à ingestão e à alimentação da mulher. Desse modo, ao sentir qualquer dor ou alteração, é primordial buscar ajuda médica, além de realizar o pré-natal corretamente e não se automedicar.

Focomelia é uma anomalia congênita rara, na qual a porção proximal de uma extremidade está ausente, e a mão ou o pé ficam diretamente aderidos ao tronco. O distúrbio ganhou destaque como um efeito colateral característico do medicamento talidomida, mas também pode ocorrer espontaneamente. Esta trabalho busca resumir a Focomelia, examinando sua etiologia e epidemiologia (Davis; Kane, 2023).

Os agentes teratogênicos podem causar diversas anomalias congênitas e contribuir para o aumento da mortalidade infantil. Esse fato enfatiza a importância do conhecimento de algumas de suas causas, especialmente as que são consideradas evitáveis. É fundamental mencionar o papel da prevenção e promoção à saúde, por meio de campanhas educativas e da ampliação do acesso aos serviços de pré-natal de qualidade. É necessário investir mais esforços em estratégias que auxiliem e acompanhem as crianças portadoras de anomalias congênitas. Além disso, recomenda-se que mais estudos sejam realizados a fim de conhecer bem os fatores teratogênicos e suas causas associadas, minimizando seus riscos e diminuindo suas incidências (Silva, 2021).

2. MÉTODOS

Esta pesquisa consistiu em uma Revisão Sistemática com abordagem qualitativa. A revisão foi conduzida de acordo com princípios amplamente estabelecidos para esse tipo de estudo, os quais recomendam um processo rigoroso de identificação, avaliação e síntese das evidências disponíveis (Higgins; Thomas, 2020). Esse tipo de revisão permite organizar o conhecimento existente de maneira transparente e reprodutível, conforme também orienta o PRISMA 2020 (Page *et al*., 2021).

A formulação da questão norteadora e dos descritores seguiu a estratégia PICo, recomendada pelo *Joanna Briggs Institute* (2020), conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1. Termos utilizados na composição da *string* de busca

Acrônimos	P (Paciente)	I (Intervenção)	Co (Contexto)
DeCS BVS	Gestantes	N/A	Teratogênicos
MeSH	*Pregnant People*	*Cereblon*	*Teratogens*
Entry term(s)	*Pregnancy;* *Pregnant women.*	N/A	*Teratogen;* *Fetotoxins;* *Embryotoxins.*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

A string de busca foi adaptada para cada base, utilizando os descritores relacionados à gestação, teratogenicidade e Cereblon, conforme exemplo: (‘*Pregnant People*’ OR '*Pregnancy*') AND ('*Teratogens*') AND (‘*Cereblon*’).

Foram incluídos estudos publicados em português, inglês ou espanhol que abordaram a talidomida com foco em aspectos estruturais, moleculares ou toxicológicos relacionados à teratogenicidade. Consideraram-se elegíveis artigos que investigaram os efeitos da exposição gestacional ao fármaco ou que analisaram mecanismos biológicos, alvos moleculares ou vias associadas às malformações fetais. Apenas estudos disponíveis na íntegra e publicados em periódicos revisados por pares foram aceitos. Não foi estabelecido recorte temporal, de modo que todos os estudos disponíveis nas bases consultadas foram considerados para avaliação. A definição prévia desses critérios visou garantir maior consistência metodológica e reduzir vieses de seleção, conforme recomendado na literatura (Galvão; Pereira, 2014).

Foram excluídos trabalhos duplicados, estudos não relacionados ao tema central, revisões narrativas, meta-análises, livros, editoriais, cartas, notícias ou materiais opinativos. Também foram desconsiderados artigos que abordaram a talidomida em contextos não gestacionais ou que não apresentaram elementos moleculares pertinentes à pergunta de pesquisa.

A seleção dos estudos seguiu as etapas propostas pelo PRISMA 2020 (Page *et al*., 2021): 1) triagem de títulos e resumos; 2) leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis; e 3) inclusão final daqueles que atenderam integralmente aos critérios estabelecidos. Os artigos selecionados foram organizados em planilha contendo autores, ano, país, tipo de estudo, objetivos, achados moleculares e conclusões.

A extração dos dados foi realizada por meio de formulário padronizado, estruturado para assegurar uniformidade na coleta. Esse procedimento foi conduzido por dois revisores independentes, garantindo maior confiabilidade dos achados, conforme orientações para sínteses qualitativas (Popay *et al*., 2006). Os dados extraídos foram sintetizados de forma descritiva e comparativa, possibilitando a identificação de padrões, convergências e lacunas na literatura.

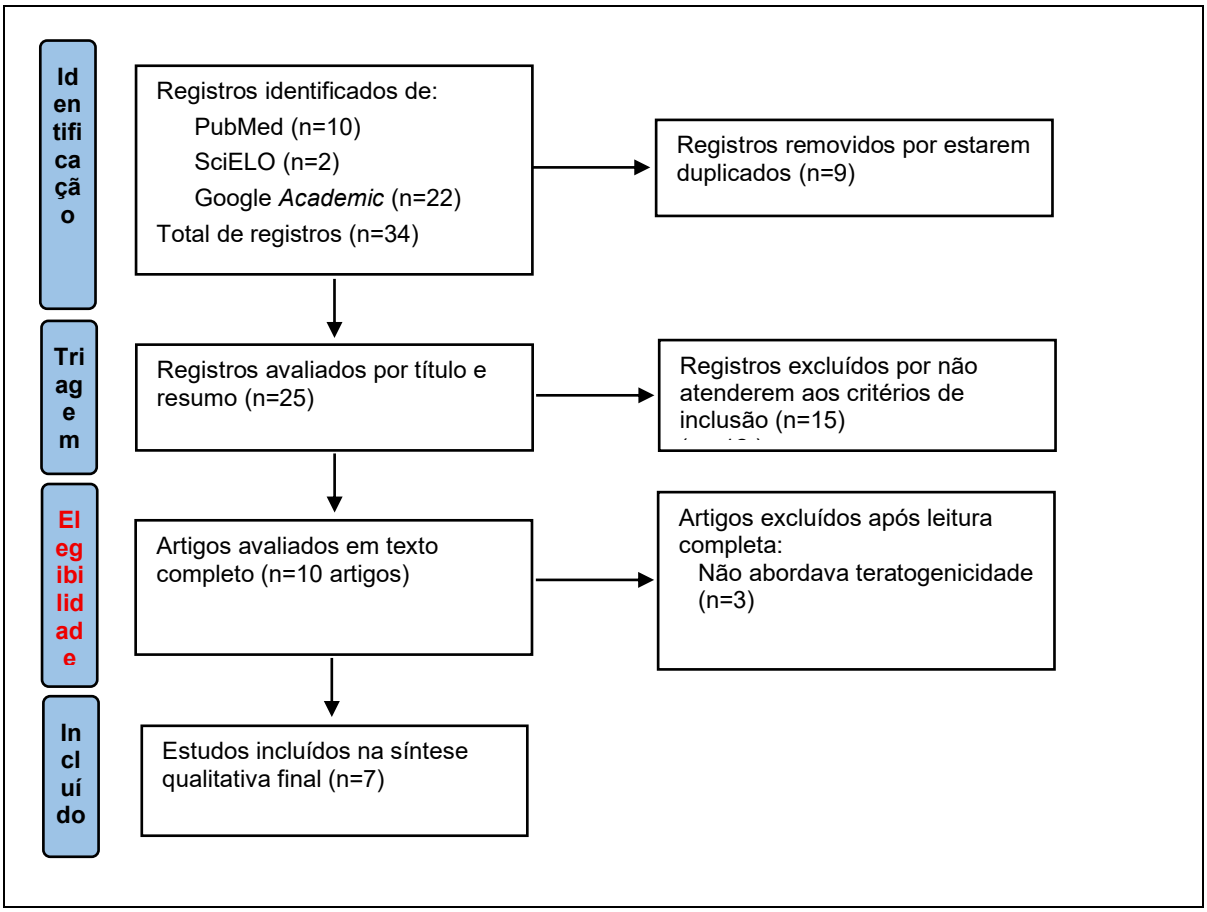
A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada com base nas recomendações do *Joanna Briggs Institute* (2020), utilizando os instrumentos de avaliação crítica correspondentes ao delineamento de cada estudo. Foram analisados aspectos como clareza dos objetivos, adequação metodológica, consistência dos resultados, precisão das informações apresentadas e relevância das evidências para a pergunta norteadora. Nenhum estudo apresentou risco de viés crítico que justificasse sua exclusão, sendo todos considerados metodologicamente adequados para compor a síntese qualitativa.

O processo de seleção dos estudos seguiu as etapas recomendadas pelo PRISMA 2020, envolvendo triagem de títulos e resumos, leitura completa dos artigos elegíveis e aplicação dos critérios de inclusão previamente definidos. O fluxograma PRISMA a seguir apresenta

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

detalhadamente cada etapa desse processo.

Quadro 2. Fluxograma PRISMA 2020 referente à seleção dos estudos



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos sete estudos incluídos na revisão revelou dois eixos centrais de evidências sobre a teratogenicidade da talidomida: 1) a confirmação histórica e epidemiológica do impacto do fármaco na ocorrência de malformações congênitas graves, especialmente a focomelia, amplamente documentada entre as décadas de 1950 e 1960; e 2) a elucidação de mecanismos moleculares que explicam esses efeitos, com destaque para a interação da talidomida com a proteína Cereblon (CRBN), responsável por desencadear processos de degradação proteica essenciais para o desenvolvimento embrionário. De forma convergente, os estudos demonstram que a teratogenicidade observada clinicamente encontra fundamento em vias celulares e estruturais, incluindo interferência na proliferação neural, remodelamento proteico e disfunções na morfogênese de membros. O quadro 2 apresenta estes resultados em evidência.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

Quadro 3. Aspectos principais das obras de autores sobre os riscos da Talidomida para gestantes

AUTOR/ANO	***RESULTADOS EM EVIDÊNCIAS***
Federspiel, 2024	A degradação direcionada de proteínas consiste na remoção seletiva de uma proteína da maquinaria de limpeza.
Vargesson, 2022	A talidomida é responsável pelo maior desastre médico da história, causando graves defeitos congênitos em mais de 10.000 crianças em todo o mundo entre 1957 e 1962.
Ando *et al.,* 2019	Esses resultados demonstram que a CRBN atua na determinação do tamanho do cérebro ao regular a proliferação das NSCs durante o desenvolvimento.
Emma., 2018	O uso da Talidomida como tratamento para enjoos matinais na década de 1950 resultou no nascimento de mais de 10.000 crianças com focomelia.
Rodríguez; Pérez; Rape, 2018	Em 2 de outubro de 1957, a empresa farmacêutica alemã Grünenthal lançou o Contergan, um novo medicamento de venda livre para tratar a insônia.
Zhu *et al.,* 2013	A talidomida é um teratógeno que causa múltiplas malformações no bebê em desenvolvimento através de sua interação com a cereblon (CRBN).
Ito., 2010	Sugere-se que, a Talidomida exerce efeitos teratogênicos, pelo menos em parte.

A análise integrada dos estudos selecionados revela que, apesar de abordarem a talidomida sob diferentes perspectivas — histórica, epidemiológica ou molecular —, todos convergem na demonstração consistente de seu elevado potencial teratogênico. Os trabalhos de cunho histórico, como os de Emma (2018), Rodríguez; Pérez (2018) e Vargesson (2022), enfatizam a magnitude do impacto clínico do fármaco, destacando o elevado número de crianças afetadas por focomelia e outras malformações entre as décadas de 1950 e 1960. Esses estudos evidenciam que a tragédia da talidomida não apenas marcou profundamente a prática farmacológica mundial, mas também motivou o desenvolvimento de políticas regulatórias mais rígidas voltadas à segurança medicamentosa.

Por outro lado, os estudos voltados para a elucidação dos mecanismos moleculares, como os de Ito (2010), Ando *et al.,* (2019), Zhu *et al.,* (2013) e Federspiel (2024), aprofundam a compreensão das bases biológicas responsáveis pela teratogenicidade observada clinicamente. Ito (2010) e Zhu *et al.,* (2013) descrevem que a interação da talidomida com a proteína Cereblon (CRBN) constitui um ponto central no desencadeamento de malformações, reforçando que a ligação do fármaco a esse alvo molecular é determinante para a degradação anômala de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

proteínas essenciais ao desenvolvimento normal. Estudos mais recentes, como o de Ando *et al.,* (2019), estendem esse entendimento ao demostrar a relevância de CRBN no desenvolvimento neural, incluindo seu papel na regulação da proliferação de células-tronco neurais. De forma complementar, Federspiel (2024) descreve a degradação direcionada de proteínas como um mecanismo-chave para explicar a vulnerabilidade embrionária associada à exposição ao medicamento.

A comparação entre os dois grupos de evidências revela que os achados históricos e clínicos se alinham diretamente às descobertas moleculares. Enquanto os estudos epidemiológicos documentam os efeitos devastadores da exposição gestacional — especialmente a focomelia e outras anomalias estruturais — os estudos moleculares oferecem explicações robustas para tais fenômenos, mostrando que a interferência da talidomida na estabilidade de proteínas regulatórias e na morfogênese embrionária constitui o fundamento biológico que sustenta os acontecimentos relatados no período de 1957 a 1962.

Embora todos os estudos apontem para o risco elevado, há diferenças importantes na profundidade das evidências. Pesquisas como as de Emma (2018) e Vargesson (2022) concentram-se na magnitude histórica e social do evento, enquanto os trabalhos de Ito (2010), Ando *et al.,* (2019) e Zhu *et al.,* (2013) oferecem detalhamentos estruturais e funcionais que explicam, no nível molecular, como o fármaco desencadeia malformações. Já Federspiel (2024) amplia essa discussão ao situar a talidomida dentro do contexto mais recente da biotecnologia, destacando a relevância da degradação proteica seletiva.

Em conjunto, as evidências demonstram que a teratogenicidade da talidomida é resultado de um mecanismo molecular bem caracterizado, que encontra correspondência direta nos impactos clínicos observados historicamente. Esse alinhamento entre dados moleculares, epidemiológicos e regulatórios reforça a necessidade de vigilância contínua no uso terapêutico do fármaco e destaca a importância de protocolos rigorosos para prevenir a exposição gestacional inadvertida.

De forma integrada, os estudos analisados demonstram que a teratogenicidade da talidomida é sustentada tanto por evidências históricas amplamente documentadas quanto por mecanismos moleculares bem estabelecidos, especialmente aqueles mediados pela proteína Cereblon (CRBN). A convergência entre dados epidemiológicos, clínicos e estruturais reforça a compreensão de que os efeitos devastadores observados nas décadas de 1950 e 1960 não foram eventos isolados, mas manifestações diretas de processos biológicos específicos desencadeados pela droga. Assim, o conjunto das evidências destaca a importância de manter vigilância rigorosa sobre o uso do fármaco, bem como de aprofundar o entendimento sobre seus alvos moleculares, de modo a subsidiar políticas de segurança medicamentosa e prevenir novas exposições gestacionais inadvertidas.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

4. CONSIDERAÇÕES

Os estudos incluídos nesta revisão demonstram, de forma consistente, que a teratogenicidade da talidomida possui base molecular bem estabelecida, com destaque para sua interação com a proteína Cereblon (CRBN) e para a degradação anômala de proteínas essenciais ao desenvolvimento embrionário. A convergência entre evidências históricas e mecanismos biológicos reforça a gravidade dos riscos associados à exposição gestacional ao fármaco. Nesse contexto, compreender os processos celulares envolvidos e reconhecer os fatores que tornam o embrião vulnerável à talidomida é fundamental para orientar práticas de segurança medicamentosa e prevenir novas ocorrências de malformações congênitas.

Os achados desta revisão também evidenciam a importância de políticas rigorosas de controle, monitoramento e educação em saúde, especialmente no que se refere ao uso de medicamentos por mulheres em idade reprodutiva. Por fim, destaca-se a necessidade de novos estudos que aprofundem a relação entre CRBN, vias metabólicas associadas ao desenvolvimento e potenciais moduladores da teratogenicidade, de modo a ampliar o conhecimento científico e fortalecer estratégias de prevenção.

REFERÊNCIAS

ANDO, Hideki; SATO, Tomomi; TAKUMI, Ito; YAMAGUCHI, Yuki; BERK, Arnold J.; HANDA, Hiroshi. Cereblon control of zebrafish brain size by regulation of neural stem cell proliferation. **iScience**, v.15 may, 2019.

ARAGÃO, F. Tratamento farmacológico da dor na gestante. **Pharmacological treatment of pain in pregnancy,** out. 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/j/brjp/a/HfxQFjJNvfbFFjgJkrzckTb/?lang=pt. Acesso em: 03 maio 2025.

CAMACHO-RODRÍGUEZ, D. E. *et al.* Patient safety culture in Latin American hospitals: a systematic review with meta-analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 21, 2022. Disponível em: https://www.mdpi.com/1660-4601/19/21/14380. Acesso em: 18 fev. 2025.

COSTA, Melina Even Silva da et al. O efeito dos agentes teratogênicos na gravidez: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health Review**, *[S. l.],* v. 6, n. 4, p. 16568-16584, 2023. Disponível em: https://revistaft.com.br/o-efeito-dos-agentes-teratogenicos-na-gravidez-uma-revisao-bibliografica/. Acesso em: 03 maio 2025.

CREW, Andrew P.; BERLIN, Michael; DONG, Hanqing; HORNBERGER, Kieth R.; QIAN, Yimin; SNYDER, Lawrence B.; WANG, Jing; ZIMMEERMANN, Kurt. **Ligantes de cereblon e compostos bifuncionais compreendendo os mesmos**. BR 112019015484-1 A2. Depósito em: 31 jan. 2018. Publicação nacional em: 28 abr. 2020. Pedido PCT: PCT/US2018/016315, de 31 jan. 2018. Publicação PCT: WO 2018/144649, de 09 ago. 2018. Disponível em: https://patents.google.com/patent/BR112019015484A2. Acesso em: 04 maio 2025.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

DAVIS, Donald D.; KANE, Steven M. Phocomelia. *In:* **STATPEARLS** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025–. Atualizado em: 12 jun. 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559212/. Acesso em: 04 maio 2025.

EMMA, C. Fink et al. CRBN é suficiente para conferir in vivo sensibilidade à talidomida e seus derivados em ratos. **Blood**, v. 132, n. 14, p. 1535-1544, 2018.

FEDERSPIEL. Targeted protein degradation: from mechanisms to clinic. **Nature Reviews Drug Discovery,** v. 64, 2024.

FIGUEIREDO, R. D. A. *et al.* Talidomida na gestação: efeitos, período de sensibilidade e propriedades teratogênicas. **Interdisciplinar em Saúde**, v. 7, n. 1, p. 1147-1160, 2020. Disponível em: https://www.interdisciplinaremsaude.com.br/Volume_28/Trabalho_85_2020.pdf. Acesso em: 18 fev. 2025.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. REVISÕES SISTEMÁTICAS DA LITERATURA: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183-184, 2014.

HIGGINS, J. P. T.; THOMAS, J. (org.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.** 6. ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2020.

ITO, Tamuki; ANDO, Hideki; SUZUKI, Takayuki; OGURA, Toshihiko; HOTTA, Kentaro; IMAMURA, Yoshimasa; YAMAGUCHI, Yuki; HANDA, Hiroshi. Identificação de um alvo primário da teratogenicidade da talidomida. **Science**, v. 327, mar. 2010.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **JBI Manual for Evidence Synthesis**. Adelaide: JBI, 2020. Disponível em: https://jbi.global/ebp/manual. Acesso em: 13 set. 2025.

MASSABNI, Antonio Carlos. Fórmula estrutural simplificada da talidomida. **Química Nova na Escola (QNEsc)**, v. 32, n. 2, 2010. Disponível em: https://crqsp.org.br/os-novos-usos-da-antes-condenada-talidomida/. Acesso em: 04 maio 2025.

MATYSKIELA, Mary et al. Molecular structure of the CRBN–thalidomide complex. **Nature Structural & Molecular Biology**, *[S. l.],* v. 24, n. 11, p. 942-949, nov. 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-cereblon-in-complex-with-DDB1-pomalidomide-and-SALL4-ZF2-a-Surface_fig4_340466443. Acesso em: 04 maio 2025.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021.

POPAY, J. *et al.* **Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews.** Lancaster: Lancaster University, 2006.

RODRÍGUEZ, Pérez, F.; RAPE, M. Thalidomide: Unlocking a dark past. ***eLife***, 7, e41002, 2018

ROSSETTO, G. M. F.; VERONESE, J. R. P. O "caso" talidomida no programa dos direitos fundamentais e promocionais de crianças e adolescentes: uma análise na dinâmica jurídico-normativa da fraternidade. **Humanidades e Inovação**, v. 10, n. 2, 2023. Disponível em: https://revista.unitins.br/index.php/humanidadeseinovacao/article/view/8406. Acesso em: 20 fev. 2025.

SILVA, Maria Eduarda da; SILVA, Wellington Manoel da; BEZERRA, Jardeson Joaquim; SOUZA, Joyce Neire Vidal Alexandre; SOUZA, Robert Galvão de; COSTA, Jéssica dos Santos; CAMILO, Débora Joyce do Nascimento; SILVA, Rosivan Sebastião da; Nathália Monteiro da; SILVA, Núbya

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

Annyédja Marcelino da; SOUZA, Bruno Santos; SANTANA, Barbara Bispo de; SANTOS, Sdnei Gomes dos; LEAL, Rodrigo Andrade; SANTOS, Tarcísio Gonçalves de Souza; SILVA, Maria Hozana Santos; REIS, Lisandra Santana Oliveira; SANTOS, Aranin Queiroz de Sousa; SANTOS, Marks Passos. AGENTES TERATOGÊNICOS E DESENVOLVIMENTO FETAL: Uma revisão narrativa, Agentes teratogênicos e desenvolvimento fetal: Uma revisão narrativa, **Research, Society and Development,** v. 10, n. 5, 2021.

SILVA, Raí Rogério da; MORAIS, Rayana Carla Silva de. Malformações congênitas mediadas pelos efeitos adversos das substâncias teratogênicas químicas, **Research, Society and Development**, v. 11, n. 12, 2022.

VARGESSON, N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. **Open Biology,** v. 12, n.3, 2022.

VARGESSON, N.; STEPHENS, T. Thalidomide: history, withdrawal, renaissance, and safety concerns. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 20, n. 12, 2021. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/14740338.2021.1991307. Acesso em: 20 fev. 2025.

YAMAMOTO, J. *et al.* Discovery of CRBN as a target of thalidomide: a breakthrough for progress in the development of protein degraders. **Chemical Society Reviews**, v. 51, 2022. Disponível em: https://pubs.rsc.org/en/journals/journal/CS. Acesso em: 18 fev. 2025.

ZHU, Yuan Xiao; KORTUEM, Martin; STEWART, Keith A. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. **Leukemia & Lymphoma**, v. 54, n. 4, p. 682-690, 2013.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.