ISSN 1809-0362

ASPECTOS ATUAIS E CONSIDERAÇÕES BIOÉTICAS SOBRE A UTILIZAÇÃO DA TALIDOMIDA EM PESSOAS ACOMETIDAS PELA HANSENÍASE NO BRASIL E SUA AÇÃO TERATOGÊNICA

Isabela Ichihara de Barros *
Shirlei Cristina Moreira **
Lilia Maria de Azevedo Moreira ***

* Aluna de graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal da Bahia – UFBA. E-mail: isaichihara@gmail.com
** Médica do Serviço de Auditoria do Ministério da Saúde - Bahia. E-mail: shirlei.moreira@saude.gov.br
*** Professora titular de Genética do Instituto de Biologia da Universidade Federal da Bahia – UFBA. E-mail: lazevedo@ufba.br

Resumo: A hanseníase é um problema de saúde pública mundial que há três décadas tenta-se erradicar, porém novos casos surgem a cada ano. Nesse contexto, a talidomida tem um importante e controverso papel no tratamento do eritema nodoso hansênico, uma vez que possui comprovada eficácia contra as manifestações clínicas, assim como uma alta teratogenicidade. O nascimento de crianças com malformações congênitas relacionadas ao fármaco causou grande comoção e estimulou a adoção de políticas públicas relacionadas à sua utilização. Considerando-se a ausência de medicamentos de maior eficácia, discute-se a relação risco/benefício e os princípios bioéticos da beneficência e autonomia, na utilização terapêutica da talidomida.

Palavras-chave: talidomida; teratogênese; saúde pública; hanseníase; bioética.

Abstract: Leprosy is a worldwide public health problem that for three decades is attempted to eradicate, but new cases appear every year. In this context, thalidomide has an important and controversial role in treatment of eritema nodosum leprosum, since it has proved effectiveness against clinical manifestations, as well as high levels of teratogenicity. The birth of children with congenital malformations related to the drug was motive of great commotion, and stimulated the adoption of public policies related to its use. Considering the absence of more effective drugs, we discuss the risk/benefit ratio and the bioethical principles of beneficence and autonomy, in therapeutic use of thalidomide.

Keywords: thalidomide; teratogenesis; public health; leprosy; bioethics.

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, que afeta a pele e o sistema nervoso periférico. Desde 1980 se tenta eliminar esse problema de saúde pública mundial, porém até 2007 foram diagnosticados cerca de 300.000 novos casos/ano, sendo a maioria no Brasil e na Índia (PREVEDELLO et al., 2007). Graças aos esforços do Ministério da Saúde, as taxas de incidência de hanseníase no Brasil caíram significativamente, chegando a 2,1 casos em 100.000 no ano de 2005, porém a taxa de detecção – número diagnosticado de novos casos de hanseníase, por 10 mil habitantes - apresentou um aumento devido aos casos não diagnosticados

(endemia oculta), à precariedade dos serviços de saúde, aos diagnósticos tardios, à deficiência nos programas público-sociais, ao baixo nível de esclarecimento da população e ao preconceito à doença (MIRANZI et al., 2010).

Reações hansênicas são eventos que ocorrem na evolução da hanseníase, na qual invariavelmente, ocorre a piora das lesões neurológicas e, consequentemente, há aumento das incapacidades. São divididas em reação do tipo 1 e do tipo 2, sendo a primeira de ocorrência em pacientes com predomínio da preservação da imunidade celular específica contra o *Mycobacterium leprae*, e a segunda de ocorrência em pacientes com essa imunidade pouco preservada ou ausente (URA, 2007).

O eritema nodoso hansênico (ENH) é a manifestação clínica mais frequente da reação hansênica do tipo 2, sendo uma importante causa de morbidade e incapacidade física em pacientes com hanseníase (GUERRA et al., 2004). A talidomida é o fármaco que se destaca quando a questão é o tratamento do ENH, já que leva à regressão rápida e efetiva das manifestações clínicas e à prevenção das incapacidades (VALENTE et al., 2010). A sua utilização, porém, permanece questionável quando se trata de mulheres em idade fértil, visto que o seu mecanismo de ação continua incerto e seu uso está associado ao nascimento de crianças com malformações congênitas. O presente estudo tem o objetivo de fazer uma análise bioética do uso da talidomida no tratamento de hanseníase no Brasil.

HISTÓRICO

A talidomida foi primeiramente sintetizada em 1954 na Alemanha, com o objetivo de ser utilizada como antiemético sedativo e hipnótico, e era indicada para o tratamento das náuseas matinais do primeiro trimestre de gravidez (PENNA et al., 2005). A partir de 1959, porém, começaram a surgir relatos médicos sobre o aumento da incidência de focomelia em crianças expostas gestacionalmente ao medicamento (LENZ, 1962). Lenz, médico alemão, foi o primeiro a estabelecer a correlação entre o uso da talidomida por gestantes e o aparecimento das malformações congênitas, porém somente em 1961 tornou tal achado público (OLIVEIRA et al., 1999).

No Brasil, a talidomida começou a ser comercializada em 1958 e, dois anos depois os primeiros casos de malformações começaram a ser relatados. Apesar de não ser mais comercializada em outros locais do mundo desde 1961, a talidomida permaneceu no mercado brasileiro como uma droga sem efeitos colaterais por falta de informação quanto aos seus já comprovados efeitos adversos. No mesmo ano em que foi retirada do mercado no Brasil (1965), a talidomida começou a ser prescrita para o tratamento de pacientes com reação hansênica (OLIVEIRA et al., 1999). O renascimento do fármaco se deu, de fato, quando a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o seu uso no tratamento da hanseníase, em julho de 1998 (LIMA et al., 2001).

TALIDOMIDA E TERATOGÊNESE

O nascimento de crianças com malformações congênitas associado ao uso da talidomida durante a gestação reflete a capacidade teratogênica do fármaco. Este fato chama a atenção para o cuidado que deve ser tomado ao se prescrever determinados medicamentos a mulheres em idade fértil.

Cerca de 8% das mulheres precisam de tratamento com drogas durante a gestação – por motivos de doença crônica ou por complicações da própria gravidez – e muitas delas tomam medicamentos durante os primeiros meses da gestação, antes mesmo de saberem que estão grávidas. As mudanças fisiológicas únicas que acontecem no corpo da mulher durante a gravidez alteram a farmacocinética dos medicamentos. O efeito teratogênico se dá quando a droga é capaz de passar da circulação materna para a circulação fetal através da placenta, por difusão (SACHDEVA et al., 2009). A talidomida está classificada como pertencente à categoria X, na qual estão os fármacos associados com anormalidades fetais em estudos animais e humanos, cujos riscos potenciais superam os benefícios. Ela bloqueia a formação de novos capilares sanguíneos pela inibição do fator de crescimento básico fibroblasto (bFGF), responsável por estimular o crescimento dos membros (SILVEIRA et al., 2001).

Devido à conhecida teratogenicidade da talidomida, foi decretada a Lei nº. 10.651, de 16 de abril de 2003, que dispõe sobre o controle do uso da talidomida (Lei nº. 10.651). De acordo com o Artigo 1º, o medicamento está sujeito a normas especiais de

controle e fiscalização e a sua embalagem e rótulo devem exibir claramente a proibição do seu uso por mulheres grávidas ou sob risco de engravidar. A mesma regulamentação estabelece que deve constar na bula o relato dos efeitos teratogênicos comprovados, acompanhada do termo de responsabilidade, que deve ser obrigatoriamente assinado pelo médico e pelo paciente no ato da entrega do medicamento.

A Lei nº. 12.190, de 13 de janeiro de 2010, que concede indenização por dano moral às pessoas com deficiência física decorrente do uso da talidomida (Lei nº. 12.190), traz em seu Artigo 1º que será concedida às pessoas com deficiência física devido ao uso da talidomida uma indenização por dano moral, que consistirá no pagamento de cinqüenta mil reais, multiplicado pelo número de pontos que indicam a natureza e o grau de dependência resultante da deformidade física.

O Ministério da Saúde indica uma maior notificação dos casos de hanseníase no Brasil nos últimos 5 anos. Ocorreu também uma redução de 30% destes casos, em relação a registros anteriores, fato provavelmente associado à expansão do número de unidades de tratamento da doença, sendo que 75% destas estão concentradas nas regiões de maior prevalência da doença - Norte, Nordeste e Centro-Oeste, respectivamente. De acordo com o sistema nacional de monitorização de malformações congênitas, no período de 1971 a 1995 foram detectados 11 casos compatíveis com o uso gestacional da talidomida (CASTILLA et al., 1996), não obstante a extensa regulamentação que restringe o uso do medicamento. Estes dados são alarmantes, pois refletem a falta de orientação adequada e a irresponsabilidade da automedicação (OLIVEIRA et al., 1999).

A QUESTÃO ÉTICA

Um dos dilemas éticos existentes na saúde pública global é justamente o adequado equilíbrio entre riscos e benefícios nas intervenções de saúde populacionais, sendo o principal objetivo bioético assegurar a vigência dos direitos humanos, em especial o direito à saúde (FILHO, 2010).

Dentre as correntes Bioéticas, convém destacar as correntes do Utilitarismo e do Principialismo. A primeira defende que a ação moralmente ética é aquela que leva a

consequências melhores; a segunda baseia-se em quatro princípios: beneficência (ação em benefício de outros), não maleficência (não se deve infligir mal ou dano), autonomia (o sujeito deve agir com pleno entendimento do que faz e sem influências que determinem sua ação) e justiça (distribuição social igual ou equitativa).

Desde 2003, cabe ao Poder Público "promover campanhas permanentes de educação sobre as conseqüências do uso da talidomida por gestantes". A ocorrência de três novos casos de embriopatia por talidomida entre os anos 2005 e 2006, sendo dois deles decorrentes de automedicação (SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÃO SOBRE TERATÓGENOS, 2010), reflete a insuficiência de políticas públicas de prevenção da gravidez em mulheres na idade fértil que necessitem utilizar o fármaco.

A talidomida não é o único medicamento utilizado no tratamento da hanseníase, mas no caso da reação hansênica do tipo 2 – manifestação aguda e geralmente grave – ainda é o mais eficaz na melhora dos sintomas. A gravidez é um fator desencadeante do eritema nodoso e muitas mulheres em idade fértil apresentam tal agravamento, necessitando, portanto, de acompanhamento especial durante o seu tratamento. Primeiramente, a paciente deve ter ciência das consequências que o medicamento pode gerar, de acordo com os princípios da autonomia e da justiça; além disso, ela deve receber a orientação necessária quanto aos métodos contraceptivos necessários durante o período de tratamento, respeitando a não maleficência, uma vez que se deve tentar impedir uma gestação de todas as maneiras possíveis; também deve haver o acompanhamento da mulher para a certificação de que a mesma não tenha engravidado após o início do tratamento – um bom exemplo é o do Hospital das Clínicas da Universidade Federal da Bahia, onde mensalmente é exigido o resultado negativo do exame beta-HCG para que a talidomida possa ser entregue. O medicamento é dispensado por farmacêutico habilitado em atendimento individualizado, momento em que são repassadas informações acerca dos efeitos colaterais da droga e os cuidados de conservação e guarda da mesma no domicílio, para evitar o uso automedicado e inadvertido por outros membros da família.

Ao homem que está em tratamento com a talidomida, também é necessário que haja orientação quanto ao uso de métodos contraceptivos, uma vez que se desconhece a forma como o fármaco se distribui no sêmen (REIRIZ, 2003).

Além do esclarecimento quanto aos efeitos do medicamento e das orientações quanto à contracepção, é necessário enfatizar junto aos pacientes a importância de se devolver qualquer excedente do fármaco, impedindo assim que o mesmo seja utilizado até mesmo por outras pessoas – entre elas mulheres em idade fértil e gestantes que não possuem esclarecimento quanto à sua teratogenicidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A talidomida é um medicamento muito eficaz e atualmente indispensável no tratamento da hanseníase. Sua utilização requer uma série de precauções, que devem ser tomadas a fim de respeitar a não maleficência, a justiça, a beneficência, a autonomia e todas as ações que levem a boas consequências. O nascimento de crianças com malformações congênitas pode ser evitado se houver comprometimento tanto dos órgãos públicos de saúde como dos próprios hospitais que distribuem a talidomida.

Setores da classe médica têm manifestado a necessidade de redução nas restrições de uso e acesso à talidomida, bem como na ampliação do leque de situações clínicas a serem tratadas com esta droga, pois está estabelecido atualmente apenas para: hanseníase (reação hansênica tipo eritema nodoso ou tipo II), DST/AIDS (úlceras aftosas idiopáticas nos pacientes portadores de HIV/AIDS) e doenças crônico-degenerativas (lúpus eritematoso, doença enxerto-versus-hospedeiro), questão polêmica passível ainda de muitas avaliações técnicas.

Por fim, o que é imperativo no momento é a necessidade de financiamento em pesquisas de novos fármacos que possam substituir a talidomida com eficácia igual, ou superior, e que possuam efeitos colaterais controláveis e minimizados.

REFERÊNCIAS

CASTILLA, E.E.; ASHTON-PROLA, P.; BARREDA-MEJIA, E.; BRUNONI, D.; CAVALCANTI, D.P.; CORREA-NETO, J.; DELGADILLO, J.L.; DUTRA, M.G.; FELIX, T.; GIRALDO, A.; JUAREZ, N.; LOPEZ-CAMELO, J.S.; NAZER, J.; ORIOLI, I.; PAZ, J.E; PESSOTO, M.A.;

PINA-NETO, J.M.; QUADRELLI, R.; RITTLER, M.; UEDA, S.; SALTOS, M.; SANCHEZ, O.; SHÜLLER, L. Thalidomide, a current teratogen in South America. **Teratology**, n. 54, 1996, p. 273-277.

FILHO, M.M. Uma Abordagem Bioética das Origens das Políticas Públicas de Saúde. **Bioética:** Visão Multidimensional, 1 ed., 2010.

GUERRA, J.G.; PENNA, G.O.; CASTRO, L.C.M.; MARTELLI, M.T.; STEFANI, M.M.A.; COSTA, M.B. Avaliação de série de casos de eritema nodoso hansênico: perfil clínico, base imunológica e tratamento instituído nos serviços de saúde. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.37, n.5, 2004, p 384-390.

LEI 10651/03. Extraído de <http://www.jusbrasil.com.br/legislacao/98722/lei-10651-03>. Acesso em: 6 de julho de 2010.

LEI 12190/10. Extraído de <http://www.jusbrasil.com.br/legislacao/98722/lei-10651-03>. Acesso em: 6 de julho de 2010.

LENZ, W. Thalidomide and congenital abnormalities. **Lancet**, n 1, 1962, p 271-272.

LIMA, L.M.; FRAGA, C.A.M.; BARREIRO, E.J. O renascimento de um fármaco: talidomida. **Química Nova**, v.24, n. 5, 2001.

MIRANZI, S.S.C.; PEREIRA, L.H.M.; NUNES, A.A. Perfil epidemiológico da hanseníase em um município brasileiro, no período de 2000 a 2006. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43, n.1, 2010, p 62-67.

OLIVEIRA, M.A.; BERMUDEZ, J.A.Z.; SOUZA, A.C.M. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? **Cadernos de Saúde Pública**, v.15, n.1,1999, p 99-112

PENNA G.O.; MARTELLI, C.M.T.; STEFANI, M.M.A.; MACEDO, V.O.; MAROJA, M.F.; CHAUL A. Talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico: revisão sistemática dos ensaios clínicos e perspectivas de novas investigações. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.80, n.5, 2005, p.511-22

PREVEDELLO, F.C.; MIRA, M.T. Hanseníase: uma doença genética? **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 5, 2007.

REIRIZ, A.B. **Estudo clínico de fase II e farmacocinética para o uso de talidomida em pacientes com melanoma metastático**. 2003. 110 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Programa de pós-graduação em Medicina: ciências médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003. Extraído de <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/3445/000400727.pdf?sequence=1>. Acesso em: 20 de julho de 2010.

SACHDEVA, P.; PATEL, B.G.; PATEL, B.K. Drug use in pregnancy; a point to ponder! **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.71, n.1, 2009. p.1-7.

SILVEIRA, A.R.J.; PARDINHO, E.C.; GOMES, M.A.R.; BAPTISTA, E.R. TALIDOMIDA: Um Fantasma do Passado - Esperança do Futuro. **Revista Virtual de Iniciação Acadêmica da UFPA**, v.1, n.2, 2001.

SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÃO SOBRE TERATÓGENOS. **Talidomida**. Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Extraído de <http://gravidezsegura.org/index.php?option=com_content&task=view&id=7&Itemid=9>. Acesso em: 2 de julho de 2010.

URA, S. Tratamento e controle das reações hansênicas. **Hansenologia Internationalis**, v.32, n.1, 2007. p.67-70

VALENTE, M.S.S.; VIEIRA, J.L.F. Talidomida usada por pacientes com eritema nodoso hansênico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43, n.2, 2010. p. 201-204